BEITRAG ZUR KENNTNIS DER LYMPHADENOSIS ALEUCAEMICA ACUTA

(ACUTE LYMPHATISCHE PSEUDOLEUCAEMIE TYPUS COHNHEIM-PINKUS).

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE.

VORGELEGT
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT
ZU FREIBURG IM BREISGAU

VON

ARNOLD WINTER
EHEMALIGEM MEDIZINALPRAKTIKANTEN DER
MEDIZINISCHEN KLINIK

AUS
ORANIENBURG (Brandenburg)

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

FREIBURG I. BR.
ERNST A. GÜNTHERSCHE BUCHDRUCKEREI
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. B.

Dekan:
Geh. Hofrat Prof. Dr. AXENFELD.

Referent:
Prof. DE LA CAMP.

Seltene und in ihrem Wesen noch unerforschte Erkrankungen, wie es bis vor wenigen Jahren die „Pseudoleucaemien“ gewesen sind, sind für die medizinische Wissenschaft stets Objekte lebhaften Interesses gewesen, und die Beobachtungen, die in Einzeldarstellungen unvermittelt und ohne verbindendes Band bekannt gegeben worden sind, wurden in wiederholten Versuchen nach bestimmten Gesichtspunkten zu einem gemeinsamen Ganzen geordnet, um auf diese Weise das neue Krankheitsbild dem Verständnis näher zu bringen. Man suchte Symptome verwandter Art zusammen zu fassen, um einen gemeinsamen Mittelpunkt zu gruppieren, der das Wesen des Prozesses zu bilden schien, und belegte das Ganze mit einem neuen umfassenden Begriff. Zunächst ist dies nach rein äusserlichen Gesichtspunkten geschehen und hat hervorstechenden und auffallenden Eigenschaften Rechnung getragen. Waren diese besonders markant, so hat wohl auch eine einzelne Eigenschaft als Symptom die Bezeichnung für das ganze Krankheitsbild abgegeben. Diese Begriffsbestimmung konnte natürlich nur solange Geltung bewahren, als sie mit der jeweiligen Vorstellung von dem Wesen des Krankheitsprozesses in Einklang stand. Mit

dem Fortschreiten der Erkenntnis und der Vertiefung in die Innerlichkeit des Prozesses und der Erscheinungen des Krankheitsbildes musste der Begriff, da er bisher nur äusseren Eigenschaften gerecht wurde, zu eng werden. Neuere gesammelte Erfahrungen brachten Zweifel an der Richtigkeit der bisherigen Auffassung und die Erkenntnis, dass äusserlich scheinbar Gleichartiges doch innerlich Differentes barg. Die Umformung der Anschauungen brachte notgedrungen eine Auflösung des alten Begriffes. Dieser, der eine Vielheit barg, liess eine Reihe von Einzelformen aus sich hervorgehen. Jede erhielt in der Betonung ihres spezifisch eigenen Charakters Existenzberechtigung und eine eigene begriffliche Bezeichnung, der man kaum noch ansah, welchem Chaos sie entwachsen war.

Diese Umformung hat der Begriff Pseudoleucaemie durchgemacht. Ehedem einer Krankheitsgruppe von weitverzweigtem Charakter gegeben, hat er ein halbes Jahrhundert Dienste geleistet, bis die jüngste Zeit ihn als irreführend und unzureichend erkannte und zur Auflösung brachte. Der Begriff Pseudoleucaemie wurde 1865 von Cohnheim geprägt für einen Kranheitsfall, der in seinen Symptomen das 20 Jahre vorher von Virchow beschriebene Bild der Leucaemie nachahmte, aber den hervorstechendsten Befund, die Vermehrung der weissen Blutkörperchen vermissen liess. Der Fall verlief mit Schwellung der Lympfdrüsen und der Milz, haemorrhagischer Diathese, führte unter starker Beteiligung des Allgemeinbefindens und zunehmender Cachexie in 4 Monaten zum Tode, ohne dass für Leucaemie aus-

schlaggebende Symptome der Vermehrung der weissen Blutkörperchen gezeigt zu haben; bei der Sektion fanden sich Hyperplasien in der Milz und den Drüsen, in der Leber und den Nieren interstitiell angeordnete diffuse Einlagerungen von „lymphkörperchenartigen“ Zellen. Dieser für die damalige Zeit pathologisch-histologisch sehr eingehend untersuchte Fall hatte wohl Anrecht auf die Namengebung einer Gruppe von Erkrankungen gleichen Verlaufs und hätte es bleiben können, wenn er nicht als Deckmantel für eine Reihe anderer Krankheitsbilder genommen wäre, die klinisch durchaus ähnlichen Verlauf zeigten, bei der Sektion aber anders geartete Organveränderungen aufwiesen.

Schon vor Cohnheim sind Erkrankungen ähnlichen Verlaufs beschrieben worden. Morgagni werden die ersten Veröffentlichungen zugeschrieben. Umfassender berichtete Hodgkin im Jahre 1832 unter dem Titel „On some morbid appearences of the absorbent glands and spleen“ über Fälle der später nach ihm benannten Krankheit. Wohl mögen sich darunter schon Fälle vom Typus Cohnheim befunden haben; Hodgkin umgriff ein Gebiet allgemeiner Drüsenschwellung und Milzvergrösserung und rechnete dazu auch Lymphdrüsenschwellung luetischer, metastatisch-carcinomatöser, skrofulöser und tuberkulöser Natur. Nachdem 1845 Virchow das Bild der Leucaemie bekannt gegeben hatte, wandte sich das Interesse denjenigen Krankheitsbildern zu, die ganz als Leucaemie imponierten, sich aber durch den Blutbefund unterschieden. Der Franzose Bonfils beschrieb 1856 derartige Affektionen ohne Vermehrung

der Leucocyten und nannte sie, indem er das Auffallende in der Bezeichnung zum Ausdruck brachte „Cachexie sans leukémie“. 1858 gab Wunderlich 2 Fällen hochgradiger Lymphdrüsenschwellungen mit leucaemieartigen Herden in andern Organen und negativem Blutbefund bekannt unter dem Namen „progressive multiple Lymphdrüsenhypertrophie“. Von weiteren Fällen berichten Trousseau, der den Namen Adénie gab, Wilks, der sie als „Anaemia lymphatica“, später seinem Landsmann zu Ehren als Hodgkins disease bezeichnete. 1863 brachte Virchow Untersuchungen über die anatomischen Verhältnisse der Lymphdrüsentumoren, nannte die Affektion Lymphosarcom und unterschied eine weiche und harte Form, je nach dem Überwiegen der zelligen oder bindegewebigen Elemente. 1865 veröffentlichte dann Cohnheim den oben erwähnten Fall und brachte den Namen „Pseudoleucaemie“ in Vorschlag, den Wunderlich billigte und im folgenden Jahre unter gleichzeitiger Bekanntgabe aller bis dahin veröffentlichten Fälle eine klinische Schilderung der Krankheit gab, die er charakterisierte als „eine allmählich sich ausbildende und zunehmende höchst zahlreiche, zum Teil das Riesige erreichende Vergrösserung der äusseren und inneren Lymphdrüsen, begleitet von hochgradiger Anaemie, aber ohne notwendige numerische Zunahme der weissen Blutkörperchen“. Mit dem Interesse an der Eigenart dieser Erkrankungen mehrten sich die Mitteilungen und damit auch die Bezeichnungen und diese wurden gewählt, je nachdem die Forscher diesen oder jenen Symptomenkomplex in den

Vordergrund stellten. So legten das Hauptgewicht auf die Vergrösserung der Drüsen Namen wie: Hypertrophie sans leucémie (Cossy), Lymphadénie aleucémique (Gilbert), malignes Lymphom (Winiwarter, Billroth), maligne aleucaemische Lymphadenose (Orth). Die Neubildung und Bösartigkeit der Drüsengeschwulste brachte zum Ausdruck neben Virchow's Lymphosarkom, Lymphadenom (Cornil und Ranvier), heterologe geschwulstförmige Neubildungen von adenoider oder cytogener Substanz (Wagner), Drüsensarkom (Langenbeck), Desmoidcarcinom (R. Schulz), malignes metastatisches Lymphosarkom (Langhans). Der Anaemie und Cachexie endlich trugen Rechnung neben der „Cachexie sans leucémie" (Bonfils), Anaemia splenica (Griesinger, Strümpell), Lymphom ganglionaire anémique (Lanceraux). Diese Vielheit der Namengebung bezeichnet so recht das Suchen nach einer umfassenden prägnanten Bezeichnung; diese konnte aber nicht gegeben werden, da man genetisch ganz differente Leiden zusammen getragen hatte, die sich ohne Zwang nicht vereinigen liessen. Immerhin herrschten einige Namen vor, so in England Hodgkins disease in Frankreich Adénie, in Deutschland neben Lymphosarkom und Malignem Lymphom vor allem Pseudoleucaemie.

Seine bevorzugte Anwendung verdankte der Begriff Pseudoleucaemie verschiedenen Umständen. Einmal war es der Name an sich, die Übernahme des Wortes Leucaemie in Pseudoleucaemie, der die Ähnlichkeit des klinischen Verlaufs beider Erkrankungen auch in der Bezeichnung zum

Ausdruck bringen wollte; das andere Mal kam das Ansehen des Namengebers zu Hilfe, der Bezeichnung Einbürgerung zu verschaffen. Jedenfalls begann man und liess sich dabei durch den bequemen Namen verführen, alle Erkrankungen mit dem äusseren Bild und dem klinischen Verlauf der Leucaemie aber ohne deren Blutbefund dem Begriff der Pseudoleucaemie einzureihen, ohne über ihr innerliches Wesen Klarheit zu haben. So verlor man allmählich die Erinnerung an die spezifisch leucaemische Struktur des Cohnheim'schen Falles und belegte nun mit dem Namen Pseudoleucaemie Krankheitsbilder, die in ihrem Wesen, wie wir jetzt wissen, grundverschiedener Natur und Aetiologie waren. Damit ergab sich eine völlige Unsicherheit der Anwendung; der ehedem eng begrenzte Begriff weitete sich ins Ungeheure, und nahm auf und deckte, was man in offensichtlicher Verlegenheit klinisch nirgends unterbringen konnte. Auf diese Weise entwickelte sich der Begriff der Pseudoleucaemie zu einem Sammelbegriff und verlor den Wert eines wohlcharakterisierten und scharf umrissenen Krankheitsbildes.

In diesem grossen Wirrwar der Begriffsbestimmung, wo klinisch verwandte aber genetisch ganz differente Bilder teils unter dem Begriff Pseudoleucaemie, teils unter Lymphosarcom, malignem Lymphom oder Hodgkins disease bis in die jüngste Zeit hinein zusammengefasst wurden, fanden sich doch eine Zahl Pathologen und Kliniker, die der von Cohnheim geschaffenen Begriffsbildung treugeblieben waren. Unter ihnen sagt Ziegler in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie: „Als Pseudo-

leucaemie pflegt man zu Kachexie führende Erkrankungen zusammenzufassen, bei denen eine fortschreitende Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes, besonders der Lymphdrüsen und der Milz auftritt, während im Blute bei Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen keine erhebliche Vermehrung der farblosen Elemente besteht. Daneben gibt es dann pseudoleucaemieartige Erkrankungen, in denen die Vergrösserung der Lymphdrüsen und der Milz auf Tuberkulose oder Geschwulstbildung beruht." Ziegler trennt damit scharf Pseudoleucaemie und pseudoleucaemieartige Erkrankungen. Desgleichen versteht Kaufmann unter Pseudoleucaemie nur die hyperplastischen Formen: „Die Pseudoleucaemie stimmt klinisch und anatomisch mit der Leucaemie im grossen und ganzen überein, ausgenommen den Blutbefund." Auch Sternberg vertritt den gleichen Standpunkt: „Wir verstehen unter Pseudoleucaemie ein Krankheitsbild, das anatomisch und histologisch der lymphatischen Leucaemie vollständig gleicht, sich aber von derselben durch den Blutbefunden unterscheidet." Für diesen Standpunkt ist von klinischen Forschern mit besonderem Nachdruck Pinkus in Ehrlichs berühmter Anaemie eingetreten: „Unter dem Namen Pseudoleucaemie (Cohnheim) wird eine grosse Zahl von Fällen zusammengefasst, deren gemeinsame Symptome in der Vergrösserung lymphatischer Apparate, besonders in multiplen Lymphdrüsentumoren und Milztumor, bestehen, ganz in der Art der lymphatischen Leucaemie; sie unterscheiden sich aber von dieser durch den Blutbefund, der nur Verminderung der roten Blutkörperchen, aber keine

nennenswerte Vermehrung der weissen Blutkörperchen aufweist". Pinkus fasste also auch klinisch die Pseudoleucaemie in dem engbegrenzten Sinne von Cohnheim auf und charakterisierte sie besonders durch sein greifbares Symptom, den Nachweis einer relativen Lymphocytose. Damit war klinisch ein bemerkenswerter Schritt getan, man war jetzt weit mehr als früher imstande, die rein hyperplastischen Formen aus dem Wirrwar der klinisch ähnlichen aber histologisch verschiedenen Affektionen auszulesen. Dieser Standpunkt des Ehrlich'schen Lehrbuches ist die Grundlage für die Anschauung moderner Forscher und für die weitere Forschung geworden. In diesem strengen Sinne fassen auch Besançon und Labbé die Pseudoleucaemie auf.

Im Gegensatz zu dieser engbegrenzten Auffassung des Krankheitsbildes im Cohnheim'schen Sinne finden sich unter den neueren Autoren einige, die den Pseudoleucaemiebegriff wieder in weiterer Fassung gebrauchen, indem sie Pseudoleucaemie im Cohnheim'schen Sinne und pseudoleucaemieartige Erkrankungen zusammenfassen und dem Sammelbegriff Pseudoleucaemie unterstellen. So hält sich Grawitz zwar an die Cohnheim'sche Definition, legt aber den äusserlich klinischen Erscheinungen mehr Gewicht bei und ordnet daher dem Begriff Fälle anderen Ursprungs, luetischer und tuberkulöser Natur unter. Noch weiter geht in einer früheren Arbeit Pappenheim. Er sieht in verwandten Affektionen, den Myelomen, Myelosarkomen und malignen Lymphomen nur „verschiedene Äusserungsformen desselben hyperplastisch-lymphosarcomatösen Prozesses, ver-

schiedene Erscheinungsformen der einen Pseudoleucaemie", die er also einem Begriff einbezieht. Auch Naegeli benutzt den Sammelbegriff. Er gebraucht ihn als Symptomenkomplex, gewissermassen zur vorläufigen Orientierung und umfasst echte Pseudoleucaemie und pseudoleucaemieartige Erkrankungen, nimmt aber innerhalb des komplexen Begriffes eine scharfe Trennung der einzelnen Affektionen ihrer histologischen Struktur nach vor. Das ganze Gebiet lässt er in Lymphocytome (Ribbert) und Granulome (Benda) zerfallen, von denen er die ersteren in Systemerkrankungen, nämlich Leucaemie und zwar mit und ohne Vermehrung der weissen Blutkörperchen, und in Lokalerkrankungen, nämlich die Kundrat'sche Lymphosarcomatose teilt, die letzteren nach ihrer Aetiologie, als tuberkulöse, luetische und noch unerkannter Ursache unterscheidet. Damit wäre der Begriff Pseudoleucaemie Cohnheims missbraucht, als Hilfsmittel zur schnellen klinischen Rubricierung der Fälle vielleicht erlaubt, aber sofort überflüssig, sobald durch weitere klinische Beobachtung die Möglichkeit gegeben ist, die betreffende Gewebsdiagnose zu stellen.

Neben dieser verwirrenden Fassung des Pseudoleucaemiebegriffes findet sich nun auch unter dem Eindruck, die allerdifferentesten Affektionen mit diesem Namen belegt zu sehen, der Versuch, der schon hier und da in der Literatur angedeutet ist, den Begriff fallen zu lassen und dafür die einzelnen Affektionen ihrem Wesen nach zu bezeichnen. So vermeidet Orth den Ausdruck Pseudoleucaemie ganz und unterscheidet neben dem einfachen Lymphadenom ein generalisiertes malignes Lymphadenom

mit und ohne Vermehrung der Lymphocyten. Auch Türk verwirft wegen der Vielgestalt des Begriffes den Namen Pseudoleucaemie und fasst alle Erkrankungen „krankhafter Wachstumssteigerung des lymphatischen Apparates“ als als Lymphomatosen zusammen, die er je nach Verlauf und Blutbefund graduell unterscheidet.

Für diesen Widerstreit der Meinungen, in dem jeder Autor fast seine eigene Nomenklatur gebrauchte und die allgemeine Verständigung durch die unklare Begriffsbestimmung erschwerte, ist es sehr bezeichnend, dass die eben gegründete „Berliner haematologische Gesellschaft“ in einer ihrer ersten Diskussionsabenden zu Anfang 1909 den Pseudoleucaemiebegriff sich als Thema setzte. Hirschfeld als Referent schlug vor, die Bezeichnung Pseudoleucaemie für diejenigen Erkrankungen beizubehalten, die die für die Leucaemie charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen aufweisen, aber den leucaemischen Blutbefund vermissen lassen, dagegen alle übrigen Affektionen, die nur klinische Ähnlichkeit mit der Pseudoleucaemie besitzen, auf Grund ihrer histologisch differenten Strukturen mit demjenigen Namen zu benennen, der ihnen ihrer Eigenart zufolge gebührt. Der Vorschlag fand bei einer Minderheit Zustimmung, bei der Mehrheit jedoch lebhaften Widerspruch, so dass aller Uneinigkeit dadurch ein Ende geschah, dass man den Begriff Pseudoleucaemie der Stellung eines wohlcharakteristischen Krankheitsbildes enthob, ihn lediglich als klinisch-symptomatischen Begriff würdigte, und die bisher unter seinem Namen zusammengefassten Affektionen ihrer pathologisch-

anatomischen Eigenheit nach als Einzelindividuen eigener, unter sich differenter Wertigkeit,' an seine Stelle setzte. Auf Grund dieser Umformung des Pseudoleucaemiebegriffes teilte Pappenheim die Primärerkrankungen ein in

1. aleucaemische Hyperplasie (hyperplast. Aleucaemie) (Cohnheim-Pinkus).;
2. aleucaemische Lymphosarkomatose (Kundrat);
3. Granulomatosen, tuberkulöser, luetischer und unbekannter Aetiologie (Hodgkin).

In ähnlicher Weise gibt Hirschfeld den gewonnenen Standpunkt wieder und unterscheidet alles was unter Pseudoleucaemie zusammengefasst worden ist als

I. Aleucaemien, d. h. leucaemische Veränderungen der Blutbildungsorgane ohne leucaemischen Befund
   1. mit anatomisch gutartigem Wachstum:
      a) aleucaemische Lymphadenosen (Cohnheim-Pinkus);
      b) aleucaemische Myelosen;
   2. mit anatomisch bösartigen Wachstum, Lymphosarkom, -- sarkomatose.

II. Malignes Granulom.
III. Tuberkulöse Lymphomatosen.
IV. Syphilitische Lymphomatosen.
V. Generalisiertes Eudotheliom.
VI. Nichtleucaemische Splenomegalien.

Diese Einteilung hätte zur Not dem allgemeinen Verständnis genügen können, wenn nicht gleichzeitig oder vielleicht schon vor den Ergebnissen der Berliner hae-

matologischen Gesellschaft mit viel grosszügiger Einfachheit Schridde in der Bearbeitung des Kapitels der blutbereitenden Organe in Aschoff's Lehrbuch der Pathologischen Anatomie eine Klassifikation der in Rede stehenden Erkrankungen gegeben hätte, die in der Art der Durchführung dem Pseudoleucaemiebegriff jede weitere Berechtigung entzieht. Schridde unterscheidet unter den Erkrankungen des Blutbildungsapparates Pseudohyperplasien und wahre Hyperplasien, und unter letzteren kompensatorische, geschwulstartige und echte Geschwulste. Zu den geschwulstartigen wahren Hyperplasien rechnet er die Myelosen und Lymphadenosen, und teilt dieselben je nach dem Blutbefund in leucaemische und aleucaemische. Das für uns Wichtige liegt nun darin, dass Schridde die bisher immer stark in den Vordergrund gedrängten Gegensätze von Leucaemie und Aleucaemie auf Grund der histologischen Identität beider Prozesse zurücktreten liess, dafür die spezifische Organveränderung in den Mittelpunkt der Betrachtungsweise rückte, also von Myelose und Lymphadenose sprach, und leucaemisch oder aleucaemisch nur als variable symptomatische Verlaufsweise ein und derselben Grunderkrankung beifügte. Anklänge an diesen letzteren Standpunkt finden sich zwar schon früher in der Literatur vertreten, aber nie in so scharfer Fassung. Mit dieser Neuorganisation ist also der Pseudoleucaemiebegriff mühelos und unauffällig zur Auflösung gebracht worden.

Nun gibt es allerdings einen Grund, der die Anwendung des Pseudoleucaemiebegriffes doch noch recht-

fertigt, und der ist die Schwierigkeit der exakten Diagnose zu Lebzeiten des Patienten. Natürlich gilt dies nur für jene mit Drüsen- und Milzschwellungen zu Kachexie führende Erkrankungen chronischen Verlaufs, nicht für jene symptomatischen Schwellungen bei akuten Infektionserkrankungen, wo die Ursache offen liegt, sowie bei Lues, Tuberculose, Skrofulose. Obwohl der Pathologe jetzt in der Lage ist, die Erkrankungen des lymphatischen Apparates als histologisch scharf umrissene Affektionen dem Kliniker an die Hand zu geben, ist dieser nicht imstande, in jedem Fall die betreffende Einzeldiagnose zu stellen. Zwar sind unsere diagnostischen Hilfsmittel derart fortgeschritten, dass die Tuberkulinprobe oder die Wassermann'sche Reaktion die schwankende Diagnose sichern können, und anderseits eine Probeexzision mit anatomischer Untersuchung auch zwischen Lymphadenose, Sarkom und Granulom das entscheidende Wort sprechen kann, aber es bleiben doch immer Fälle, bei denen wegen ausschliesslicher Beteiligung innerer Drüsen oder medullären Sitzes die Probeexzision oder auch im Blutbefund die relative Lymphocytose besonders im Frühstadium der Erkrankung im Stich lassen kann. In diesen Fällen also, bei denen es intra vitam nicht möglich ist, die Erkrankung zu identifizieren, wird man gezwungen sein, den Begriff der Pseudoleucaemie beizubehalten, aber nicht als Krankheitsname, sondern als klinischen Symptomenkomplex für leucaemie-ähnliche Affektionen des haematopoetischen Apparates aleucaemischen Verlaufs, und zwar solange, bis die Diagnose geklärt ist, endgültig durch die

Sektion. In solchem Fall würde man dann mit Schridde zur Pseudoleucaemie rechnen:

I. Als wahre Hyperplasien,
   1. geschwulstartiger Natur:
      a) die aleucaemische Lymphadenose;
      b) die aleucaemische Myelose.
   2. Nach Art echter Geschwülste:
      a) das Lymphom;
      b) das Lymphosarcom;

II. Als Pseudohyperplasien:
      a) die Tuberkulose; Lues;
      b) das Hodgkin'sche Granulom.

Diese entwickelten Anschauungen über die Nichtberechtigung des Pseudoleucaemiebegriffes und seine Auflösung sind bisher auf das Gebiet der haematologischen Wissenschaft beschränkt geblieben. Von neueren Lehrbüchern vertritt nur das Aschoff'sche den erwähnten Schridde'schen Standpunkt. In die allgemeinen klinischen Lehrbücher sind diese neueren Anschauungen noch nicht übergegangen. Die Anschauungen der Lehrbücher von Eichhorst, v. Mering, Strümpell zu erwähnen erübrigt sich daher, da diese eine Auffassung einnehmen, die die Haematologie seit einer Reihe von Jahren überwunden hat. Auch Sahli vertritt in seinem Lehrbuch der inneren Diagnostik noch den Türk'schen Standpunkt.

Wenn wir nun auf das von Cohnheim aufgestellte, von Pinkus schärfer gezeichnete und von Schridde als aleucaemische Lymphadenose charakterisierte Krankheitsbild näher eingehen, so handelt es sich, wie bereits

erwähnt, um eine Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes. Dieselbe besteht in einer enormen Zellproliferation der Follikel, betrifft alle lymphatischen Organe und dokumentiert sich als generalisierte Systemerkrankung. Sie betrifft die Lymphdrüsen, Milz, das Knochenmark, die Haut und andere innere Organe. In den Drüsen ist die Zellproliferation eine so ungeheure, dass die Struktur des Lymphknotens völlig verwischt wird und die einzelne Drüse einem einzigen Lymphocytenhaufen gleicht. Das gleiche Bild bieten die Milz und die Follikel des Darms. Im Knochenmark finden sich dichtgedrängte Massen von Lymphocyten, die das myeloide und erythroblastische Gewebe verdrängt haben. Tonsillen, Thymus bieten dasselbe Bild; in Leber und Niere finden sich interstitiell angeordnete Lymphocytenhaufen, die ihre Ausläufer teilweise zwischen den Zellbälkchen vorschieben. Ebenso zeigt die Haut subcutane Lymphocytenanhäufungen. Fast kein Organ oder Gewebe bleibt verschont, wenn auch die Beteiligung in den einzelnen Fällen sehr variiert. Diesem Befunde entsprechend zeigt das Krankheitsbild eine oft ins Riesenhafte gesteigerte allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen, die zu Paketen vereinigt oft im Gebiet der Hals- und Kiefergegend zu groben Entstellungen führen kann. Mit einer zunehmenden universellen Drüsenschwellung setzt die Erkrankung gewöhnlich ein, seltener mit Schwellungen der Drüsen einer einzigen Region. Die Milz ist immer befallen und kann ganz gewaltige Grössen erreichen. Die Beteiligung der follikenlären Apparate ist eine wechselnde, die der andern Organe, Leber, Thymus, Niere von nur

geringem Einfluss auf Gestaltveränderungen, stärker noch in der Haut, wo die Infiltrate Tumorbildung annehmen können. Die Drüsenschwellungen sind zunächst völlig schmerzlos und können zuweilen eine beträchtliche Grösse erreichen, ehe der Prozess Beschwerden oder Störungen auslöst. Führt er nicht zu Anfang zu Kompressionserscheinungen im Thorax und Abdomen, so bleibt doch der Einfluss auf das Allgemeinbefinden nicht aus und macht sich in Anaemie, allgemeinen Schwächegefühlen, Kopfschmerzen, Darmstörungen bemerkbar. Neben den Erscheinungen seitens des lymphatischen Apparates ist der Blutbefund sehr bemerkenswert und weist ausser einer mehr oder weniger starken Anaemie in den meisten Fällen als wichtigste Erscheinung die relative Lymphocytose auf, die bei normaler Zahl der weissen Zellen 70—90 % betragen kann, worunter sich oft als besonders beweisend atypische grosse Formen finden. Unter wechselnden Erscheinungen und Besserungen kann sich die Erkrankung über mehrere Jahre hinziehen; schliesslich nehmen jedoch alle Erscheinungen mehr und mehr an Stärke zu, die Abmagerung und Kräfteabnahme schreiten fort, der Körper wird widerstandsloser, es treten Blutungen am Zahnfleisch, im Darm, auf der Haut auf, es kann zu einer allgemeinen haemorrhagischen Diathese kommen, zu hydropischen Erscheinungen, zu einer sekundären Infektion, denen der Körper unter dem finalen Krankheitsbilde einer Verblutung oder allgemeinen Sepsis mit foudroyanten Erscheinungen erliegt.

Diese aleucaemische Lymphadenose, die im histo-

logischen Organbefund wie im klinischen Verlauf die bekannten Züge der leucaemischen Lymphadenose trägt und damit völlige Wesenseinheit dokumentiert, ist eine relativ seltene Erkrankung und gewöhnlich chronischen Verlaufs, der nur gegen das Ende hin eine gewisse Beschleunigung erfährt. Es sind nun aber auch einige Fälle akuten Verlaufs bekannt geworden, bei denen jene Anfangssymptome unter rapider fortschreitender Kachexie direkt in das Bild einer akuten schweren Infektionserkrankung überleiteten und zu einem foudroyanten Ende führten. Derartige Fälle sind nur einige bekannt und von grösster Seltenheit. Diese möchte ich um einen Beitrag vermehren durch nachstehende Veröffentlichung eines Falles, den ich in der hiesigen medizinischen Klinik auf der Abteilung des Herrn Dr. Samuely beobachten konnte.

M., 16 Jahre alt, Landwirt aus Auenheim bei Kehl. Eintritt in die Medizinische Klinik am 4. X. 10,

M. stammt aus gesunder Familie, hat 3 lebende gesunde Geschwister. Im ersten Lebensjahr soll er an „englischer Krankheit“ gelitten haben. In späteren Jahren will er nie ernstlich krank gewesen sein, habe auch nie an Halsentzündungen, nur zeitweise an Husten gelitten. Er habe sich stets wohl und leistungsfähig gefühlt und als Landwirt mühelos jede Arbeit verrichtet bis zum August 1910. Gegen Ende August 1910 stellte sich im besten Wohlbefinden ohne nachweisliche voraufgehende Veranlassung eine starke drüsige Schwellung der Hals- und Kiefergegend ein, die innerhalb einer Woche nahezu die jetzige Grösse erreicht haben soll. Gleichzeitig bemerkte Patient auch Schwellungen in der Leistengegend und Achselhöhle. Im September bestanden diese Drüsenschwellungen in gleichem Umfange fort. Zu gleicher Zeit stellten sich Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Atembeschwerden ein mit Behinderung

der Nasenatmung, besonders bei der Arbeit. Die Schwäche ging mit einer allgemeinen Abmagerung einher und machte sich in beiden Armen, besonders in der rechten Hand bemerkbar, so dass er tagweise die Arbeit aussetzen und sich ruhen musste. Ferner stellte sich eine Abnahme des Gehörs links ein, zeitweises Hitzegefühl, Druck auf der Brust und reissende Schmerzen in den Schienbeinen unterhalb des Kniegelenks. In den letzten Tagen traten an Unterarmen und Handrücken, auf der Streckseite der Oberschenkel und um das Knie herum kleine erhabene rote Fleckchen auf, die stark juckten. Ferner belästigte ihn mehrmals am Tage starkes Nasenbluten. Die Klagen zur Zeit der Aufnahme sind: Allgemeine Schwächegefühle, Schlaflosigkeit, Atemnot, Druck auf der Brust, Müdigkeit in Armen und Beinen, Hautjucken und Spannungsgefühle in den Beinen.

4. X. 10. Der Aufnahmebefund war folgender:

Mittelgrosser Mann, von etwas gracilem Körperbau, in reduziertem Ernährungszustand. Gewicht 51,4 kg. Er macht einen müden und hinfälligen Eindruck, ist aber klar und gibt schnell und richtig Antworten. Auffallend ist die starke Entstellung des Gesichtes. Es erscheint ungewöhnlich plump und verunstaltet, besonders auf Kosten eines Zuwachses in der Kiefergegend. Das Gesicht ist im ganzen gedunsen, oedematös und gleichmässig stark gerötet. Die mittelhohe Stirn erscheint bei der Vergrösserung des unteren Gesichtsteils relativ niedrig; die Lider sind stark geschwollen und gedunsen, aber nicht nach Art des nephritischen Oedems, und haben die Lidspalte verengt. Von den Schläfen abwärts wächst das Gesicht stark in die Breite, so dass die Ohren und die Nase relativ verschwinden. Die Nase erscheint dünn und klein und hat mit den stark gedunsenen Wangen jede Proportionalität verloren. Die Naseneingänge sind verengt und behindern den Lufteintritt. Die Lippen sind dick und gedunsen, der Mund hat die Linienform eingebüsst und Lochform angenommen, und wird wegen der behinderten Nasenatmung dauernd offen gehalten. Die Breitenausdehnung des Gesichts und die Vergrösserung

im Unterkieferteil wird hervorgerufen durch Drüsenpakete, die prae- und retroauricular in Erbsengrösse beginnen, sich längs des Unterkiefers in Kirsch- bis Pflaumengrösse bis zum Kinn hinziehen, links in stärkerem Masse als rechts. Sie liegen nahe aneinander, lassen sich zum Teil austasten, sind nahe dem Kiefer fast unverschieblich, mittelhart, nicht schmerzhaft auf Druck. Sie umsäumen mauerartig die ganze Unterseite und den Rand des Kiefers und scheinen durch Behinderung des Lymphabflusses das Gesichtsoedem zu verschulden. Die allgemeine Schwellung fällt nach der Kehlkopfgegend ziemlich schnell ab, und lässt die untere Partie des Halses relativ frei. Längs der Hinterseite des M. sternocleidom. finden sich nur wenige etwa erbsen- bis bohnengrosse Drüsen, in den supraclavicularen Gruben, sowie im Nacken ebenfalls nur einige von geringer Grösse. Weitere Drüsenpakete sitzen in den Axillen von etwa Halbfaustgrösse, die einzelnen Drüsen in Traubenform geordnet, hart und schmerzfrei auf Druck. Grosse Drüsenpakete sitzen in den Inguinalregionen, das umfangreichere links von über Faustgrösse, mit dem grössten Teil unter dem Leistenbande und teilweise in das Schenkeldreieck hinabreichend. Die einzelnen Drüsen gruppieren sich um eine wallnussgrosse von gleicher Beschaffenheit wie die anderen.

So unförmig der Kiefer von aussen erscheint, ist er von innen. Die Processus alveolares sind sehr verdickt, hart anzufühlen und zeigen ausgedehnte Zahndefekte, besonders im Oberkiefer. Auffallend ist dabei, dass die Stümpfe der Zähne keine Caries oder Pyorrhoe aufweisen, sondern wie abgebrochen aus ihrem verdickten Kiefer und Zahnfleisch herausschauen.

Die Zunge ist klobig verdickt, ohne Belag. Der Pharynx zeigt einen sehr engen Isthmus faucium, da der weiche Gaumen vorhangartig herab- und vorgedrängt ist. Ebenso erscheint die hintere Rachenwand vorgewölbt. Die Tonsillen sind mässig vergrössert, stark zerklüftet und stellen beiderseits ein pilsartiges Gebilde dar.

Am linken Kieferwinkel ist eine Narbe sichtbar, offenbar von einer alten Zahnfistel herrührend.

Thorax ist im ganzen abgeflacht, zeigt Andeutung von

Trichterbrust, beiderseits ausgeprägte Schnürfurchen und kolbig verdickte Knorpelknochengrenzen als Reste rachitischer Veränderungen. Die Atmungsexcursionen halten sich in mittleren Grenzen, gleichmässig, nicht beschleunigt. Die Lungenlebergrenze steht am unteren Rand der sechsten Rippe, ist verschieblich. Über beiden Lungenspitzen findet sich Tympanie mit relativer Schallverkürzung, rechts stärker als links, ebenso infraclavicular rechts stärker als links. Über den übrigen Lungenpartien ist der Schall voll und sonor. Über dem Mediastinum findet sich keine ausgesprochene Dämpfung, auch nicht über den oberen Brustwirbeldornfortsätzen, der Hilusgegend entsprechend. Das Atemgeräusch ist über den Spitzen stark verschärft, nach Art des Kompressionsatmens, links amphorisch; infraclavicular ebenfalls verschärft beiderseits. Nach abwärts beiderseits wird das Atemgeräusch vesiculär, über den unteren Teilen rauh und belegt.

Herz: Spitzenstoss ist undeutlich zu fühlen im 4. J. K. R. in der Mammillarlinie.

Relative Dämpfung reicht nach links bis zur Mam. L.
nach rechts bis 4 cm von der Medianlinie
nach oben bis zur dritten Rippe.

Absolute Dämpfung zeigt normale Grenzen.

Töne sind an der Spitze leise; an der Basis ist der zweite Pulmonalton akzentuiert, der zweite Aortenton normal. Puls ist regelmässig, voll, 80 pro Minute. Abdomen ist normal konfiguriert, wird etwas gespannt gehalten, auf Druck etwas schmerzhaft.

Leber überragt den Rippenbogen um einen Querfinger, nicht verhärtet zu palpieren, ohne Oberflächenveränderung.

Milz: Dämpfung beginnt an der siebenten Rippe in der Axillarlinie und reicht bis zum Rippenbogen. Der vordere Pol ist oben als derber Tumor tastbar.

Extremitäten: Die Arme zeigen starke Muskelatrophie. Dieselbe ist deutlich vorhanden im Deltoidesgebiet und zwar symmetrisch, ferner im Gebiet der Schulterblattmuskulatur, ohne dass die Skapeln abstehen. Die Pectoralisgegend ist stark abgeflacht, rechts mehr als links. Die Armmuskulatur ist schlaff und weich, der Biceps von geringer Entwicklung. Thenar und Hypothenar deutlich

atrophisch, dgl. die Interossei. Funktionsstörungen der aktiven Bewegungen der Arm- und Handmuskeln sind nicht vorhanden. Dagegen besteht eine deutliche motorische Schwäche im Pectoralis- und Deltoidesgebiet, ferner im Unterarmgebiet, so dass Händedruck nicht fühlbar wird, der Handschluss aber möglich ist. Die Hände sind lang und schmal, Haut welk und runzelig; Nägel sind lang und krallig gebogen. Die unteren Extremitäten zeigen nichts Abnormes, grobe Kraft ist gut erhalten, Muskulatur durchaus funktionstüchtig. Alle Reflexe sind durchweg lebhaft: Babinski fehlt. Muskulatur reagiert bei geringem Beklopfen mit starken Zuckungen. An der Streckseite des Unterarms, der Oberschenkel, des Handrückens und um das Knie herum finden sich zerstreut leicht erhabene, etwa linsengrosse rötliche Flecke, von Urticariaähnlichkeit mit Juckgefühl. Ebenso zeigt die Nackengegend ähnliche erhabene Efflorescenzen. Es besteht geringe Schwerhörigkeit links infolge Schleimhautschwellung der Tube, fortgeleitet von der allgemeinen Schleimhautschwellung des Mundinnern.

Harn ist frei von Eiweis und Zucker.

Temperatur 37,3°. Puls 80. Atmung 20.

Die Blutuntersuchung ergibt:

Hb.: 100%. Erythocyten 5 200 000.

Leucocyten 5600.

Unter den Leucocyten finden sich: Polynucleäre 40%, Basophile 1%, Eosinophile 2%, Lymphocyten 57%.

Die roten und weissen Zellen zeigen keine pathologischen Formen. Alle Zellen zeigen normale Gestaltung und Färbbarkeit.

Der Verlauf der Krankheit war folgender:

7. X. Allgemeinbefinden hat sich auf Bettruhe, Arsen- und Eisendarreichung etwas gebessert. Patient schläft besser, kann auch durch die Nase mehr Luft bekommen. Organ- und Drüsenbefund ist derselbe. Temp. 37,2.

9. X. Röntgendurchleuchtung ergibt mässige peribronchiale Drüsenschwellung. Temp. 37,4. — Wassermann: negativ.

10. X. Allgemeinbefinden hat sich weiterhin gebessert, Patient fühlt sich ganz wohl, die Nasenatmung ist freier.

Die Drüsen am Kieferwinkel und Hals machen den Eindruck, täglich etwas weicher zu werden; morgens treten sie deutlicher hervor, sind abends verdeckt von einem zunehmenden Lymphoedem, das sich über das ganze Gesicht und die Kiefergegend ausdehnt. Es scheint, als ob die Drüsenpakete morgens während der letzten Tage geringeren Umfang angenommen hätten. Es wurde heute morgen eine Ehrlich-Hatainjektion vorgenommen, worauf nachmittags die Temperatur auf 38,1 stieg, ohne das Allgemeinbefinden zu beeinträchtigen.

11. X. Derselbe Befund. Temp. abends 37,8.

12. II. Temp. abends 38,9. Puls 100. Allgemeinbefinden nur unwesentlich beeinträchtigt, es besteht geringer Brechreiz und Leibschmerzen.

13. X. Temp. morgens 36,8; abends 39,7. Puls 112. Leibschmerzen und Brechreiz dauern an. Allgemeinbefinden ist nur wenig beeinträchtigt. Es besteht eine diffuse Bronchitis, Milz ist deutlich tastbar geworden. Blutbefund auf der Höhe des Fiebers: R. 5 000 000. W. 6600. Darunter: Polynucleare Neutr. 46 %, Basophile 1 %, Eosinophile 1 %, Lymphocyten 52 %.

14. X. Temp. morgens 37,2, abends 39,0. Allgemeinbefinden und Status derselbe.

15. bis 17. X. Temperatur morgens auf 37,8 gefallen. Befund unverändert.

18. X. Temp. morgens 36,8, abends 37,3. Allgemeinbefinden bei Bettruhe fast frei von Beschwerden. Organbefund unverändert.

19. bis 20. X. Temp. 36,8. Puls 80. Keine Beschwerden. Gewicht von 50,8 kg auf 51,6 kg gestiegen.

21. X. Temperatur abends 37,0. Allgemeinbefinden zufriedenstellend. Die Drüsen sind am rechten Kieferwinkel zurückgegangen. Hinter dem rechten Mundwinkel sternocleidom. hat sich ein taubeneigrosses Paket gebildet. Hinter dem linken Kieferwinkel sind die Drüsen zu einem hühnereigrossen Paket angewachsen, hinter dem linken Wangenfortsatz zu einem wallnussgrossen Paket. Dgl. sind die Drüsen in den Leistenbeugen mässig gewachsen. Blutbefund: W. 6000. Polynucl. Neutr. 40 %, Eosinophile 1 %, Lymphocyten 59 %.

22. X. Röntgenbestrahlung der Kiefergegend. $1^1/_2$ X nach Kienböck.

23. X. Temp. abends 36,9. Status idem.

24. X. Neue Bestrahlung morgens, $2^1/_2$ X nach Kienböck. Temp. abends 37,9. Puls 112.

25. X. Temp. abends 37,9. Gewicht von 51,6 auf 53,6 gestiegen. Unterschenkeloedem, wohl nach dem Aufstehen mechanisch entstanden durch Behinderung des Abflusses seitens der Drüsenpakete in der Leistengegend. Harn: Eiweiss negativ.

26. X. Temperatur abends 38,0. Allgemeinbefinden beschwerdefrei. Oedem ist etwas zurückgegangen. Die Drüsen sind am linken Kieferwinkel etwas abgeschwollen, haben am rechten Kieferwinkel an Umfang zugenommen, sind in den Leistenbeugen beiderseits gewachsen, und zwar über dem Leistenband zu Hühnereigrösse, unter dem Leistenband zu Wallnussgrösse. Über den Lungenspitzen besteht der tympanitische Schall fort, Atemgeräusch ist bronchovesiculär, Geräusche sind nicht vorhanden.

27. X. Temperatur ist abends auf 38,9 angestiegen. Puls 112. Patient liegt matt und teilnahmslos im Bett, klagt aber nicht über irgend welche Beschwerde.

28. X. Temp. morgens 37,6, nachm. 39,6. Puls 112. Atmung 30. Patient ist unlustig, teilnahmslos, aber klar auf Anruf. Gesicht ist stark geschwollen, Stimme belegt. Tibiaoedem ist zurückgegangen.

29. X. Temperatur morgens 37,4, nachmittags 40,0, abends 38,1. Puls 130. Patient ist morgens relativ frisch, wird auf der Höhe des Fiebers schläfrig, ist schwer zu erwecken, teilnahmslos, sehr hinfällig, klagt über Schwindel, ziehende Schmerzen in den Unterschenkeln, kann sich ausser Bett nicht aufrechterhalten, hat Brechreiz und mehrmaliges Erbrechen. Das Gesicht ist stark oedematös, die Lidspalte ist linear, die Wangen sind turgescent, diffus tief cyanotisch verfärbt. Er blutet wiederholt aus der Nase, ohne äussere Ursache. Puls ist klein, weich, 130. Atmung 30, oberflächlich. Der ganze Körper ist mit dem Fieberanstieg von einem grobsprieseligen scarlatinösen Exanthem übergossen, das mit dem Fieberabfall

schwindet. Milz ist vergrössert als harter Tumor zwei Querfinger breit unter dem Rippenbogen zu fühlen. Der Leib ist etwas meteoristisch aufgetrieben. Eine auf der Höhe des Fiebers gemachte Blutuntersuchung ergibt ein überraschendes Resultat: Die Zählkammern erscheinen fast frei von Leucocyten, es finden sich nur vereinzelt einzelne weisse Zellen. Nach mehrmaligen Kammerzählungen ergibt sich ein Durchschnitt von ca. 1000 Leucocyten pro cbmm, darunter finden sich Polynucleäre Neutrophile 35%, Eosinophile 0%, Lymphocyten 65%.

In Ausstrichpräparaten sind die Roten normal gestaltet; keine Differenzen in Form und Färbbarkeit, keine kernhaltigen Formen. Keine Parasiten in den Roten. Die weissen Zellen sind sehr spärlich zu sehen, abnorme grosse Formen sind nicht zu entdecken.

30. X. Temp. morgens 37,7, nachm. 39,8, abends 39,0. Morgens zufriedenstellender Befund. Nachmittags mit Fieberanstieg hat sich das gestrige Bild mit verstärkter Ausprägung wiederholt: Apathie, Brechreiz, kolossales Gesichtsoedem, Cyanose, Nasenbluten, scarlatinöses Exanthem, frequenter Puls und Atmung, Milz bleibt tastbar. Blutbefund: ca. 1000 pro cbmm, Arten sind dieselben. Die Drüsen sind einerseits am linken Kieferwinkel nahezu abgeschwollen, haben andernteils am rechten Kieferwinkel an Umfang zugenommen, dgl. in den Leistenbeugen. Die Gesichtsschwellung ist auf der rechten Seite stärker ausgedehnt, die Drüsen am Kiefer bilden eine grosse weiche teigige Masse, die die einzelnen Drüsen nicht austasten lässt. Über der Lunge besteht die Bronchitis fort. — Harn, Eiweiss, Zucker, Diazo negativ.

31. X. Temp. morgens 37,5, nachm. 39,6, abends 39,4. Derselbe toxische Zustand mit Cyanose und Exanthem. Blutbefund morgens 2200 W., nachmittags 800 W. Keine Veränderungen an den R. und W., keine unreife rote und weisse Formen. Polynucleäre Zellen äusserst spärlich, die wenigen Zellen sind nur kleine Lymphocyten.

1. XI. Temp. morgens 37,2, nachm. 39,6, abends 38,5.

Dasselbe schwere toxische Krankheitsbild. — Widal negativ gegen Typhus und Paratyphus. — Blut: morgens 2000, abends 1000, dieselben sind fast nur Lymphocyten; Polynucleäre äusserst selten, scheinen geschwunden zu sein.

2. XI. Temp. morgens 37,3, nachm. 38,9, abends 38,5. Zustand im ganzen noch derselbe. Cyanose und Exanthem gehen an Intensität zurück. W. morgens 3000, nachmittags 1000.

3. bis 4. XI. Temp. abends 38,1. Allgemeinbefinden wird freier. Alle Erscheinungen gehen zurück. Blutbefund: 3200; im einzelnen unverändert.

5. XI. Temp. morgens 37,1, abends 37,6. Puls 80—100. Atmung 20. Allgemeinbefinden hat sich weiter gebessert und hält sich tagsüber unverändert. Patient verkehrt wieder lebhaft mit seiner Umgebung und beteiligt sich am Kartenspiel. Gesichtsoedem und Cyanose sind weniger stark ausgeprägt. Drüsen am linken Kieferwinkel sind beträchtlich abgeschwollen, am rechten auch etwas zurückgegangen. Milz ist in gleichem Umfange tastbar. Blut: morgens 3200, abends 1000 Zellen, nur Lymphocyten, keine Veränderungen oder Vorstufen der Roten, auch nicht der weissen Blutkörperchen. Klagt über ziehende Schmerzen in der linken Sitzbeingegend, die äusserlich ohne Befund ist; Nervus ischiadicus ist frei.

6. XI. Temp. abends 37,4. W. 3000; im einzelnen derselbe Befund. Keine Beschwerden.

7. XI. Temperatur abends 38,2. Befinden unverändert. W. 2600. Polynucleäre Zellen sind nicht auffindbar; die vorhandenen Zellen sind Lymphocyten.

8. bis 9. XI. Temp. 38,7. Allgemeinbefinden frei von besonderen Beschwerden. Blutbefund unverändert. W. 2800.

10. XI. Temp. morgens 38,1, nachm. 37,3, abends 39,7. Allgemeinbefinden nicht wesentlich verändert; Gesicht ist etwas stärker gedunsen und cyanotisch gerötet. W. 2400; nur Lymphocyten.

11. XI. Temp. abends 38,5. Allgemeinbefinden zufriedenstellend. Die Drüsen der linken Kieferhälfte sind auffallend zurückgegangen, die der rechten auch kleiner geworden. Blutbefund derselbe.

12. XI. Temp. morgens 38,8, nachm. 37, abends 39,8. Puls 110. Ist morgens relativ frisch. Mit dem Fieberanstieg hat die Röte und Gedunsenheit des Gesichtes wieder zugenommen, rechts etwas stärker als links. Das Allgemeinbefinden ist befriedigend, unter dem Fieber auffallenderweise kaum verändert. Blut: W. abends 1200; alle Zellen sind Lymphocyten, nach langem Suchen ist eine polynucleäre Zelle zu finden. Die Erythrocyten sind nicht verändert; keine kernhaltigen.

13. XI. Temp. morgens 37,5, abends 38,9. Allgemeinzustand ist trotz der Temperatur auffallend wenig verändert. Blut: W. 1800.

14. XI. Temp. morgens 37,4, abends 39,1. Allgemeinzustand ist trotz der Temperatur auffallend wenig verändert. Blut: W. 1800.

15. XI. Temp. morgens 37,3, abends 40,1. Puls 120. Patient befindet sich ganz wohl bis auf geringe Zahnschmerzen. Die Drüsen sind auf der linken Kiefer- und Halsseite so gut wie ganz zurückgegangen; am Kieferwinkel total geschwunden, cervical und supraclavicular sind sie eben noch nachweisbar. Auf der rechten Kieferseite ist die Abnahme der Grösse der Drüsen auch recht bedeutend. Die Drüsen der Inguinal- und Axillargegend sind nur unwesentlich kleiner geworden. Die Tonsillarschwellung ist wie früher nur eine mässige. Mit dem Fieberhöhepunkt ist wie früher auch heute das Gesicht stark gerötet und oedematös geschwollen, aber mehr auf der rechten als linken Gesichtshälfte. Die Drüsen der rechten Kieferseite zeigen in dieser Zeit eine weichere teigige Schwellung und lassen sich schwerer austasten. Blutbefund ist unverändert; W. 1000, nur Lymphocyten, Polynucleäre sind nicht zu finden. Es wird eine Blutkultur angelegt, die sich später steril erweist.

16. XI. Temp. morgens 38,3, abends 38,8. Puls 110. Zustand ist unverändert. Auffallend ist die geringe Beteiligung des Allgemeinbefindens und des Sensoriums bei dem objektiv schwer erscheinenden Zustand. Klagt über Zahnschmerzen.

17. XI. Temp. morgens 39,6, abends 40,0. Puls 120.

Gewicht 50 kg. Klagt viel über Zahnschmerzen Zähne zeigen dieselbe brüchige Beschaffenheit, sehen aus der starken Zahnfleischschwellung nur wie kleine Stümpfe hervor; processus aveolar. sind verdickt wie früher. Wegen der andauernden Zahnschmerzen wird der linke untere erste Praemolarzahn extrahiert. — Abends wird Patient zur Zeit der Fieberakme benommen. Während er sonst in den höchsten Temperaturen klar war, Karten spielte, ist er heute apathisch und benommen. Er reagiert nur schwer, ist sehr schlaff, hat Brechreiz und Erbrechen. Die Gesichtsschwellung und Cyanose tritt sehr stark auf, besonders in der rechten Gesichtshälfte. Blut: W. 1000. Keine Polynucleäre Zellen zu finden.

18. X. Temp. morgens 39,6, abends 40,6. Fieber hält als Continua an. Patient schläft viel und ist apathisch. Nahrungsaufnahme ist gering. Die Harnsäureausscheidung im Urin ist sehr beträchtlich; Eiweiss, Zucker, Diazo sind negativ. Blut: 400 bis 600 W. Das Ausstrichpräparat erscheint fast frei von weissen Zellen. Was man nach längerem Suchen findet, sind nur kleine normal gebildete Lymphocyten. Man hat den Eindruck, dass die Drüsen der rechten Kieferseite phthisenartig kleiner geworden sind.

19. XI. Temp. morgens 39,6 abends 40,5. Continna bei zweistündlicher Messung. Dasselbe schwere Bild. Grosse Mattigkeit und Schlaffheit. Cyanose ist stark, Gesichtsschwellung jetzt weniger stark ausgeprägt. Die Drüsen sind rechts nur noch sehr klein nachzuweisen. Die rechtsseitigen Axillardrüsen sind erstaunlich geschwunden. Die linken Inguinaldrüsen erscheinen viel weicher. Die Uratausscheidung im Harn ist sehr reichlich. Über den auffälligen Blutbefund hatte Herr Professor Schridde die Liebenswürdigkeit, nach Prüfung der Ausstrichpräparate uns mitzuteilen: „Die roten Blutkörperchen sind vollkommen normal gebildet, es finden sich keine kernhaltigen. Die weissen Blutkörperchen sind äusserst spärlich; zu finden sind nur vereinzelte Lymphocyten, scheinbar

überhaupt keine Leucocyten. Unreife Formen sind nicht nachzuweisen. Also: Erythropoese völlig ungestört, Leucopoese nicht vorhanden, Lymphopoese stark herabgedrückt." Im einzelnen ist der Blutbefund: Hb. 75%. R. 3.900.000. W. 400—600. Neutrophile und Eosinophile 0%. Ly. 100%.

Zwei Ratten, deren Blutbild nach allen Richtungen festgelegt wurde, wurden mit dem Blut des Patienten injiciert. Nach einigen Tagen starb die eine an einer Ernährungsstörung (Sektion Herr Prof. Schridde), die andere ist dauernd gesund geblieben. Blutveränderungen sind nicht eingetreten.

20. XI. Temp. morgens 39,6, abends 40,4. Continua. Patient ist immer sehr matt aber klar, hat viel Brechreiz und klagt über Schluckbeschwerden. Gesicht cyanotisch. Schwellung nur noch gering. Durch die Abschwellung der letzten rechtsseitigen Drüsen erscheint das Gesicht wieder symmetrisch, und in der Kiefergegend der Norm genähert. Die Mandeln sind wie früher etwas hypertroph, nicht belegt. Die Zahnextraktionswunde schliesst sich nur langsam, es sind noch Cruorgerinnsel vorhanden, die missfarbig aussehen; dazwischen sickert zeitweise noch frisches Blut durch. Die schmierig belegte nekrotische Schleimhautwunde riecht übel. Blutbild ist unverändert. Es wird $^1/_{10}$ cbcm Ol. Therepintin. am Unterarm intracutan injiziert.

21. XI. Temp. morgens 40,0, abends 40,3. Continua. Somnolenz nimmt zu, Patient lässt unter sich. Tonsillen, unverändert. Zahnextraktionswunde zeigt dieselbe schmierige Nekrose und foetiden Geruch. Es wird ein Lymphknoten der Halsdrüsen excidiert, von Herrn Prof. Schridde pathologisch-anatomisch untersucht und typisch lymphadenoid-leucaemisch gefunden. Blut: Hb. 70%. W. 400—600. Die vorhandenen Zellen sind Lymphocyten. Harn: Eiweiss, Zucker, Diazo sind negativ. — Die Terpentininjektionsstelle zeigt leichte diffuse Schwellung von etwa Markstückgrösse. Abscessbildung ist nicht vorhanden. Im ausgepressten Serum sind keine neutrophilen Zellen nachzuweisen.

22. X. Temp. morgens 39,4, nachm. 40,0, abends 38,3.

Schweres toxisches Bild. Patient liegt schlaff und somnolent im Bett. Cyanose. Lässt unter sich. Die Zahnextraktionswunde zeigt putriden Zerfall, das ganze Wundinnere der linken Seite ist geschwollen, die Tonsillen einbegriffen. — Injektion von $^1/_{10}$ cbcm Terpentinöl intracutan wird wiederholt.

23. XI. Temp. morgens 39,4; abends 40,0. Continua. Derselbe somnolente Zustand. Lässt unter sich. Würgt, kann nicht schlucken, läst die Speichelabsonderung und das schmierige Wundsekret zum Mund herausfliessen. Tonsillen sind stark geschwollen, die rechte ist schmierig belegt. Derselbe schmierige Beleg findet sich auf der Zahnextraktionswunde und dem linken Mundboden; die ganze nekrotische Fläche ist bei dem offenstehenden Munde eingetrocknet und verbreitet starken Foetor. Im Tonsillarabstrich finden sich neben vielen Coccen auch Streptococcen. Auffallend ist, dass im Abstrich so gut wie keine Leucocyten vorhanden sind. — In den letzten Tagen hat sich eine zunehmende Kachexie sehr bemerkbar gemacht. Die Abmagerung ist beträchtlich, Muskulatur der Extremitäten und das allgemeine Fettpolster haben sehr an Umfang abgenommen, dgl. ist das Gesicht nach Zurückgang der Drüsenschwellung beträchtlich eingefallen. Gewicht ist in fünf Tagen von 50 auf 45 kg gefallen. Am Gesicht tritt nach Rückgang der seitlichen Drüsenschwellungen an Stelle der früheren Breitenausdehnung die Längsachse der Gesichtsform wieder hervor. Der Unterkieferanteil ist gegen früher direkt spitz zu bezeichnen. Das Gesichtsoedem besteht nicht mehr, daher erscheinen die Lidspalten wieder grösser, und der Mund hat seine lineare Form wieder angenommen, während er früher rund und verzogen war. Der Thorax erscheint flacher als früher. Ueber den Lungenspitzen besteht die Tympanie fort, dgl. die Bronchitis und der stark verschärfte Atemtypus. Herz zeigt wie früher Verbreitung bis zur linken Mam. L., nach rechts 4,5 cm über die Medianlinie. Der erste Ton ist an der Spitze geräuschartig, an der Basis kratzend. Die Herzaktion ist frequent, 120—130 Pulse, regelmässig, klein, weich. Aldomen ist eingefallen. Milz überragt den Rippenbogen um zwei Quer-

finger, ist deutlich und hart zu fühlen. An den Extremitäten sowie am Stamme finden sich auf Druck keine Schmerzpunkte. Blut: Hb. 65%. Erythrocyten 3 000 000. Weisse Blutkörperchen sind in der Kammer überhaupt kaum auffindbar. In dem Mittelquadrat findet sich bei wiederholten Zählungen oft überhaupt keine Zelle. Man muss fünf Quadrate zusammennehmen, um dann als Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1 : 10 1—2 Zellen pro Quadrat zu erhalten = 100 bis 200 pro cbmm. Im Ausstrichpräparat sind Polynucleäre Zellen nicht zu finden. — Die Terpentinölinjektion hat wiederum nur eine leichte Schwellung erzeugt, keine Eiterung. In dem durch eine Ritzung der Haut erzeugten Serum liessen sich keine neutrophile Zellen finden.

24. XI. Temp. 39,8—40,0 Continua. Derselbe somnolente Zustand. Es besteht starker trockener Reizhusten. Das ganze Mundinnere, besonders der linken Seite und die rechte Tonsille zeigen putride Nekrose. Die Zunge ist verdickt, rissig. Organ- und Blutbefund ist derselbe. Im Harn findet sich neben den hohen Uratwerten eine Spur Eiweiss.

25. XI. Temperatur 39,5—40,0 Continua. Dasselbe schwere Bild.

26. X. Temp. 39,6—40,3 Continua. Patient ist dauernd schwer intoxiciert, in comatösem Zustand, ist durch Anruf kaum zu erwecken, deliriert. Atmung frequent, oberflächlich, 30—40. Pulse 130. Kachexie nimmt weiter zu. Gesicht ist stark eingefallen, spitz, ausgeprägte Blässe und Cyanose. Fast alle grossen Drüsen sind stark geschwunden, auch die Pakete in den Achselhöhlen und Leistenbeugen sind soweit zurückgegangen, dass die grössten Einzeldrüsen Bohnengrösse haben. Nirgends mehr in der Umgebung der Drüsen Oedem. Lippen sind trocken; Zunge geschwollen, rissig und defekt; ebenso wie das übrige Mundinnere mit putriden Nekrosen belegt. Mund wird wegen der allgemeinen Schwellung offen gehalten, jede Bewegung der Zunge scheint Schmerzen zu machen, die trockenen schmierigen Nekrosen riechen foetid. Im Abstrich eine Flora von Coccen und Streptococcen.

Augenhintergrund: o. B. — Über dem linken Unterlappen tympanitische Dämpfung: über den Spitzen die bisherige Tympanie. Atemgeräusch über dem linken Unterlappen bronchovesiculär, starke mittel- bis grossblasige klingende Rasselgeräusche. Über der übrigen Lunge besteht die Bronchitis fort. Auswurf ist schmierig; im Sputum keine Eiterzellen; keine Tbc.-bazillen. — Herz, nach links bis zur Mamillarlinie verbreitert. Töne unrein an der Spitze und Basis. Keine endocardialen, keine pericardialen Geräusche. Herzaktion frequent, 130. Keine Arythmien. Puls fliegend, klein, weich. Abdomen: o. B. — Milz überschreitet den Rippenbogen um zwei Querfinger, ist leicht palpabel. Urin: E. +, 2‰ nach Essbach. Z. — D. +. Im Sediment reichlich Epithelcylinder, granulierte Cylinder und Epithelien. Leucocyten können im Harnsediment nicht gefunden werden. Erythrocyten nicht vorhanden. — Blut: Hb. 60%. R. 3 100 000. L. 200 bis 100. Die vorhandenen sehr spärlichen Zellen sind Lymphocyten, Polynucleäre Zellen sind nicht zu finden. Unreife Formen der R. und W. sind nicht zu sehen. — Blutkulturen, abends angelegt, ergaben am nächsten Tag das Vorhandensein von haemolytischen Streptococcenkulturen, aus denen der Streptococcus pyogenes longus gezüchtet wird.

27. XI. Temperatur morgens 39,3. Patient ist vollkommen comatös, deliriert. Kachexie extrem. Zunge ist wulstig geschwollen, gangränös zerklüftet, Mundinneres schmierig nekrotisch. Foetor ex ore. Schlucken unmöglich. Zunehmende Cyanose, schwerste Dyspnoe. Atmung 40, Puls 140, fliegend. Unter Excitationen, starker Dyspnoe, Galloprhythmus, plötzlicher Herzkollaps und Exitus 10 h a. m.

Fassen wir das Krankheitsbild nochmals zusammen, so handelt es sich um einen früher gesunden, kräftigen 16jährigen Menschen, der etwa 6 Wochen vor Aufnahme in die Klinik plötzlich an allgemeinen Drüsenschwellungen

erkrankte, die überraschend schnell an Wachstum zunahmen, der im Verlauf einiger Wochen unter allgemeinen Schwächegefühlen, Atemnot einer zunehmenden Abmagerung verfiel, in den letzten Tagen vor der Aufnahme noch besonders unter Nasenbluten, Hitzegefühl, Gliederschmerzen und einem juckenden urticariaähnlichem Ausschlag litt. Bei der Aufnahme fand sich neben der allgemeinen Drüsenschwellung, die besonders in der Kiefergegend zu Entstellung des Gesichtes geführt, und dem erwähnten Exanthem eine eben nachweisbare Milzvergrösserung und ein Blutbefund, der bei normalen Verhältnissen der Roten eine an der unteren Grenze des Durchschnitts stehenden Zahl der Weissen mit ausgeprägter relativer Lymphocytose aufwies. Temperatur der ersten Tage war 37,2—37,4. Behandlung bestand in einer Arsenkur, die mit Fowler'scher Lösung, beginnend mit tägl. 2×8 Tropfen in steigender Form, eingeleitet und am 6. Tage in Form einer Ehrlich-Hatainjektion in die Glutaeen fortgesetzt wurde. Nachdem bis zu diesem Tage das Allgemeinbefinden sich gebessert hatte und die Kieferdrüsen den Eindruck beginnenden Rückgangs gemacht hatten, trat nachmittags leichte Temperaturerhöhung auf 38,1 ein, die in den nächsten Tagen bis 39,7 stieg; dazu kamen, aber ohne stärkere Beteiligung des Allgemeinbefindens Brechreiz und Leibschmerzen, geringe Bronchitis und mässige Milzvergrösserung; der Blutbefund blieb wesentlich der gleiche. Fieber und die übrigen Erscheinungen gingen in den nächsten Tagen langsam zurück, das Fieber er-

reichte am 6. Tag nach der Fieberakme wieder die Norm. Nach dieser und einer dreitägigen fieberfreien Zeit, in der das Allgemeinbefinden gut zu nennen war, der Blutbefund im ganzen unverändert war, hatten sich die Drüsen am rechten Kieferwinkel etwas verringert, dagegen auf der linken Seite mässig an Umfang zugenommen. Es wurde jetzt eine Bestrahlung der Kieferdrüsen vorgenommen — ob der linksseitigen ist nicht mehr erinnerlich — in der geringen Anfangsdosis von $1\,^1/_4$ X nach Kienböck, die nach 2 Tagen bei unverändertem gutem Allgemeinbefindens in der Dosis von $2\,^1/_2$ X wiederholt wurde. Vom Nachmittag dieses Tages erhob sich bei unverändertem guten Allgemeinbefinden die Temperatur für 2 Tage gegen 38°. Es wurde darauf neben einer geringen Abschwellung der Drüsen am linken Kieferwinkel eine beträchtliche Zunahme aller übrigen Drüsen am Körper bemerkbar. Nachdem in den beiden nächsten Tagen unter allgemeinen Unlustgefühlen die Temperatur sich über 39° erhoben hatte, entwickelte sich am 6. Tag des Fieberanstiegs bei 40° ein Zustand schwerer toxischer Erscheinungen: unter Apathie, Gliederschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, Erbrechen, setzten eine bedrohliche Cyanose, frequente Atmung, fliegender kleiner Puls ein, dazu ein enormes Gesichtsoedem und scarlatinöses Exanthem des ganzen Körpers; mit Abfall des Fiebers gingen die Erscheinungen langsam zurück. Eine in diesem Zustand vorgenommene Blutuntersuchung ergab statt einer Leucocytose zum grossen Erstaunen eine hochgradige Leucopenie, und zwar eine weitgehende Reduktion der Poly-

nucleären Neutrophilen, sodass die Lymphocyten relativ stark überwogen; das Bild der roten und weissen Zellen war im übrigen nach allen Richtungen ein normales. Dieses Krankheitsbild, das einer schweren Intoxikation sehr ähnlich sah, wiederholte sich in den nächsten drei Tagen mit allen Erscheinungen und klang dann im Verlauf von 5 Tagen ab. Während dieser ganzen Tage war das Blutbild das gleiche geblieben mit dem interessanten Befund, dass es morgens bei 37,3° 2200—3200 W., abends bei ca. 40° nur 1000—800 W. aufwies, wobei die Lymphocyten bedeutend überwogen. Der Drüsenbefund änderte sich vom 2. Tag des hohen Fiebers wesentlich: es trat unter dem hochgradigen Oedem ein deutliches Weicherwerden und beträchtliches Abschwellen der Drüsen des linken Kieferwinkels ein, während die Drüsen am rechten Kieferwinkel erst an Umfang zunahmen, dann sich auch verkleinerten. Mit dem Abklingen des Fiebers besserte sich das Allgemeinbefinden wieder, der Patient wurde klar und verkehrte mit seiner Umgebung sehr lebhaft. Dieser Zustand blieb auch bestehen, als in den nächsten 4—8 Tagen das Fieber wieder stieg, zeitweise nahezu bis 40°. Dabei schritt die Abschwellung der Drüsen stetig fort, so dass die Drüsen am linken Kieferwinkel und der linken Halsseite total schwanden und an der rechten Seite an Grösse bedeutend abnahmen. Der Blutbefund war jetzt derart, dass bei fast absolut normalem Blutbild die Zahl der weissen Blutkörperchen 1000 betrug, die sämtlich kleine Lymphocyten waren, während Polynucleäre überhaupt nicht zu finden waren. Eine in dieser

Zeit bei 40° angelegte Blutkultur blieb steril. Wegen andauernder Zahnschmerzen wurde eine Zahnextraktion vorgenommen. Die Temperatur verlor ihren intermittierenden Typus und nahm eine dauernde Continua an. Im Gegensatz zu der früheren geistigen Regsamkeit entwickelte sich im Laufe eines Tages unter allgemeiner Prostation eine ähnlich schweres Bild wie früher mit Benommenheit, starker Cyanose, Gesichtsoedem, frequenter Atmung und Puls. Im Mund entstand an der Zahnextraktionswunde sowie an den Tonsillen ein gangränöser putrider Prozess, der zu starker Schwellung des Mundinnern und der Zunge führte. Im Abstrich fanden sich Streptococcen. Das Krankheitsbild nahm in den nächsten Tagen progressen Verlauf; unter den Erscheinungen einer fondroyanten Sepsis entwickelte sich eine acute haemorrhagische Nephritis, lobuläre Pneumonie, Anaemie und zunehmende Kachexie, begleitet von einer phthisenartigen Verkleinerung der letzten bisher noch nicht geschwundenen Drüsen. Unter Excitationen, Delirien, starker Dyspnoe und Cyanose trat im Collaps der Exitus ein. Bis ante mortem war das Blutbild unverändert: es fanden sich, abgesehen von einem geringen Sinken der Zahl der R. auf 3.100.000 und der Hb auf 60%, 200/100 weisse Blutkörperchen, die nur Lymphocyten waren und Polynucleäre absolut vermissen liessen; Veränderungen an den weissen und roten Zellen, sowie Vorstufen waren nicht zu entdecken. Im Harnsediment, im Sputum, sowie in den durch Terpentinoel erzeugten Infiltrationen fanden sich ebenfalls keine Eiterzellen. Ratten, die mit dem

Blut geimpft waren, blieben gesund. Ante exitum fanden sich im Blut haemolytische Streptococcen.

Wir haben also hier ein Krankheitsbild vor uns, das als generalisierte Drüsenaffektion charakterisiert, durch die Eigenart seines acuten Verlaufs und eines auffallenden Blutbefundes besondere Beachtung verdient. Ein derartiges Krankheitsbild mit einem Blutbefund wie dem Schwund der Leukocyten, der nach dem klinischen Bilde absolut nicht zu erwarten ist, beansprucht das lebhafteste Interesse sowohl wegen der diagnostischen Schwierigkeiten wie auch wegen der prognostischen Überlegungen. Denn ein Organismus, der auf diese Weise gewisser Schutzmittel beraubt wird, muss äusseren Angriffen preisgegeben sein in gleicher Weise, wie er bei dem Zellschwund anderer Organe, der Leber, Niere inneren Vergiftungen ausgeliefert wird. Doch hat sich dieser Befund in extremer Ausbildung erst im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt. Bei der Aufnahme wurde auf Grund der vorhandenen allgemeinen Drüsenschwellungen, des Milztumors, der angedeuteten Kachexie und des fehlenden leucaemischen Blutbefundes die Krankheit in das Sammelgebiet der Pseudoleucaemie verwiesen und damit der näheren Untersuchung und Beobachtung die Aufgabe gegeben, die wahre Natur der Affektion zu ergründen, um sie auf Grund ihrer geweblichen Struktur den ihr zukommenden Namen zu geben. Als hierher gehörige Krankheitsbilder kamen in Betracht, von den echten Hyperplasien die Lymphadenose aleucaemischen Verlaufs, von den Geschwulstartigen das Lymphosarcom, von den Pseudohyperplasien

diejenigen tuberculösen, luetischen und unbekannten Ursprungs. Wenn man bedenkt, dass die klinische Ähnlichkeit dieser Bilder eine überaus grosse ist, dass besonders im Anfangsstadium oft eine uneudliche Variation in der Ausbildung eines Einzelsymptoms besteht, die die sichere Diagnose erschwert, so konnten wir unseren Fall bei einem nach keiner Richtung hin markanten Einzelbefund zunächst auch keiner dieser Einzelaffektionen einreihen. Da das allgemeine klinische Bild keine Klärung brachte, mussten spezielle diagnostische Hilfsmittel benutzt werden. Zunächst wurde der Blutbefund festgelegt, besonders mit Rücksicht auf das relative Verhältnis der weissen Blutkörperchen. Es fand sich bei vollkommen normaler Zahl, Gestaltung und Färbbarkeit der Erythrocyten und vollem Hb-gehalt eine an der unteren Grenze des Durchschnitts stehende Zahl der Weissen von 5600, worunter sich 40 % Polynucleäre und 57 % Lymphocyten fanden. Weiter wurde eine Wassermann'sche Reaktion vorgenommen, die negativen Befund ergab. Die Röntgendurchleuchtung bestätigte eine mässige peribronchiale Drüsenschwellung, gab keine Anzeichen einer latenten Lungentuberculose. Auf Grund dieser Befunde liess sich die Gruppe der Pseudohyperplasien, der Granulome, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ausschliessen: eine luetische Grundlage der Drüsentumoren liess sich bei der negativen Wassermann'schen Reaktion nicht annehmen; gegen eine tuberculöse Grundlage (Sternberg) sprach die Anamnese, der negative Lungenbefund, der Röntgenbefund und mit gewissem Recht die vorhandene Lympho-

cytose, und zwar letztere deswegen, weil bei tuberculösen Drüsenschwellungen infolge Zerstörung des Drüsengewebes durch den tuberculösen Prozess vielmehr eine relative Lymphopenie verursacht wird, wie ich selbst an einem derartigen pathologisch-anatomisch bestätigten Fall von Lymphdrüsentuberculose beobachten konnte. Auch das Granulom unbekannter Aetiologie (Hodgkin) konnte bis zum gewissen Grade ausgeschaltet werden, da es trotz oft täuschender klinischer Ähnlichkeit im allgemeinen mit einer Vermehrung der polynucleären Zellen verläuft. Die geschwulstartigen Hyperplasien kamen sehr viel weniger in Differentialdiagnose; zunächst ist der Prozess im Anfangsstadium mehr local, schreitet dann infiltrierend fort und bringt die einzelnen Drüsen zur Verlötung; ausserdem findet sich gleichfalls auf Grund der Zerstörung des lymphocytenbildenden Drüsengewebes durch den geschwulstartigen Prozess oft eine relative Blutlymphopenie, wie Naegeli und andere Autoren in einer Reihe von Fällen gezeigt haben. Was nun die geschwulstähnlichen (echten) Hyperplasien anbetrifft, so sprach allerdings der Blutbefund dafür, dass bei Vorhandensein einer relativen Vermehrung der Lymphocyten im Blut ein hyperplastischer Wucherungsprozess in den Drüsentumoren bestehen könnte. Das übrige klinische Bild, das urticariaähnliche Exanthem, Nasenbluten, die, wenn auch geringe Milzvergrösserung und die allgemeinen durch die beginnende Cachexie bedingten Symptome waren dazu angetan, die Ähnlichkeit dieser aleucaemisch verlaufenen Lymphadenose mit ihrer Schwesterform der leucaemischen zu vervollkommnen. Nun

ist allerdings das Symptom der relativen Lymphocytose kein konstantes. Es sind in den letzten Jahren wiederholt Fälle von Cohnheim-Pinkus'schen Pseudoleucaemien beobachtet worden, bei denen die relative Lymphocytose fehlte, obwohl die Organe leucaemisch verändert waren (Hirschfeld, Lavenson, v. Elischer und Engel). Bei dieser Inkonstanz der Symptome konnte in diesen ersten Tagen nur mit gewisser Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf aleucaemische Lymphadenose gestellt werden. Als solche wurde das Krankheitsbild in den ersten Tagen auch von Herrn Prof. de la Camp in der Klinik vorgestellt.

Während der ersten sechs Tage des klinischen Aufenthaltes war der Krankheitsverlauf ohne Besonderheiten, im Allgemeinbefinden war sogar eine geringe Besserung eingetreten, die Drüsenschwellungen machten den Eindruck einer beginnenden Verkleinerung; die Temperatur betrug 37,2—37,4. Die Therapie bestand in Darreichung von Arsen in Form der Fowler'schen Lösung mit zweimal 8 Tropfen täglich beginnend und wurde am 7. Tag in Form der Ehrlich-Hata-Injektion von üblicher Dosis fortgesetzt. Von diesem Tag an änderte sich das Krankheitsbild, es traten vorübergehend Temperatursteigerungen und geringe Veränderungen des Allgemeinbefindens ein. Es erhebt sich nun die Frage: Ist diese Änderung im Krankheitsverlauf und das ganze folgende schwere Bild ein spontaner und der Krankheit eigentümlicher Verlauf, oder ist es als beeinflusst oder als erzeugt von der Arsenmedikation anzunehmen? Es wäre zunächst zu bedenken, dass eine locale Gewebsschädigung, etwa Abscess-

bildung die Ursache sein könnte; dafür liegen aber keine Anzeichen vor. Dann käme eine Arsenintoxikation in Betracht, in derem Sinn die Erscheinungen des Magendarmkanals gedeutet werden könnten; sie sind aber bei der gewählten Durchschnittsdosis unwahrscheinlich. Es sind zwar auch nach Ehrlich-Hata-Injektionen Fiebersteigerungen bekannt geworden, dieselben waren aber vorübergehend und besonders bei intravenöser Darreichung gesehen worden und haben ihren Grund wohl in pharmatologisch-biologischen Reaktionen. Anders ist es mit der Frage nach der Beziehung des Arsen in seiner Wirkung auf leucaemisches Gewebe. Es ist eine alte praktische Erfahrung, dass leucaemische Tumoren unter Arsenbehandlung zurückgehen und dass das ganze klinische Bild in ein Remissionsstadium der Besserung treten kann; nach längerer oder kürzerer Zeit tritt aber in einzelnen Fällen plötzlich ein Rediv mit acutem Verlauf auf, und meist mit einer über das frühere Mass hinausgehenden Überproduktion von Zellen, die auf das schwerste atypisch verändert sind. Ein Fall, der sich mit dem unsrigen deckt, wo eine aleucaemische Lymphomatose durch Arsen nach irgend einer Richtung hin beeinflusst ist, ist mir allerdings nicht in der Literatur begegnet, wohl aber hat Türk einen Fall von myeloider Leucaemie beschrieben, der unter Arsen in seinem Verlauf wesentlich modifiziert worden ist.

Es handelte sich um eine typische chronische myeloide Leucaemie mit einer Leucocytenzahl von 373 000 und zahlreichen Myelocyten, die nach etwa einjährigem Bestehen mit Arsen (Sol. Fowleri, Tct. amara $\overline{aa}$)

steigend bis zu 50 Tropfen täglich behandelt wurde. Nach ca. 4 Monaten war unter dieser Behandlung eine Besserung und scheinbare Heilung mit Leucocytenabnahme bis zur Norm (6000—8000) eingetreten, worunter noch einige Myelocyten sich befanden. Unter fortlaufender Arsenbehandlung setzte nach ca. 5 Monaten im Anschluss an eine locale Drüsenschwellung der Achselhöhle bei bestehender Handverletzung plötzlich eine allgemeine Drüsenvergrösserung ein, die von schwerem Krankheitsbild und Cachexie begleitet war. Das Blutbild der Weissen erhob sich von 10000 auf 52000, war vorwiegend polynucleär mit zahlreichen Myelocyten; daneben befanden sich zahlreich grosse einkernige Zellen (Myeloblasten!). In den folgenden Tagen trat neben fortschreitender Anaemie ein rapider Leucocytensturz ein, die Zahl sank auf 4350, darunter 70% Polynucleäre, 20% atypische grosse einkernige Zellen, wenige Myelocyten und Lymphocyten. Die Sektion bestätigte den leucaemischen Organbefund.

Die Entwicklung dieses Bildes, das von Türk als Übergang einer chronischen myeloiden Leucaemie in eine acute Lymphomatose gedeutet wurde — nach unserer jetzigen Anschauung aber als Übergang in acute aleucaemische Myelose (Myeloblastenleucaemie!) aufgefasst werden muss —, wird von Türk der Einwirkung der forcierten Arsenmedikation zugeschrieben, die das Myeloidgewebe zu einem Erschöpfungszustand gebracht haben soll, der seinerseits die temporär leucaemische, zuletzt aleucaemische acute Myeloblastenleucaemie provoziert haben soll. Da derartige acute Verlaufsweisen nicht zum Bilde der chronischen Leucaemie gehören, ist eine Einwirkung des Arsens auf das hyperplastische Gewebe nicht von der Hand zu weisen. Berücksichtigt man die oben erwähnten und bekannten therapeutischen Effekte des Arsens bei leucaemischen Erkrankungen sowie die letalen Recidive

nach scheinbaren Heilungen, so kann auch für unsern Fall eine Einwirkung auf den Krankheitsverlauf nicht abgesprochen werden, deren Abschätzung weiter unten erfolgen wird.

Nachdem nach Verlauf von einigen Tagen diese Erscheinungen leichter Intoxikation geschwunden und die Temperatur zur Norm zurückgekehrt war, war das Allgemeinbefinden durchaus zufriedenstellend. Die Drüsen waren zum Teil zurückgegangen, anderseits an Umfang gewachsen. Nach einigen fieberfreien Tagen hob sich die Temperatur von neuem staffelförmig bis 40°, dabei entwickelte sich ein bedrohliches Bild schwerster toxischer Erscheinungen unter gleichzeitigem Rückgang fast aller Drüsen und dem Auftreten einer hochgradigen Leucopenie mit völligem Verlust der Polynucleären, ein Bild, das nach einer geringen Remission unter Zunahme aller Erscheinungen zu einem fondroyanten Ende führte. Zu Beginn machte die Deutung dieses Bildes ziemliche Schwierigkeiten, und es schien als sei eine intercurrente Erkrankung zur ersten hinzugetreten. Der staffelförmige Anstieg der Temperaturkurve, die Entwicklung und Ausbildung einer schweren Intoxikation auf der Höhe des Fiebers, die einem status typhosus sehr ähnlich sah, liess zunächst an Typhus denken; dazu sprachen die Milzschwellung die Leucopenie mit der relativen Lymphocytose dafür, wenn auch der Rückgang der Polynucleären nie so hochgradig gefunden wird. Da diese Symptome jedoch nicht eindeutig sind, der Widal negativ und die Pulsfrequenz hoch waren, war die Diagnose vor der Hand unsicher.

Zudem schien das Bild nach einer anderen Richtung einer Miliartuberculose ähnlich. Die diffuse Bronchitis im Verein mit der bedrohlichen Cyanose und Dyspnoe, für die kein schwererer Lungen- und Herzbefund sich nachweisen liess, war sehr verdächtig in der Annahme, dass von irgend einem Herd vielleicht einer der Drüsen, unter denen sich eine verkässte befunden haben könnte, die Aussaat stattgefunden habe. Daneben trat der Verdacht einer latenten Sepsis mehr in den Vordergrund, für die das Bild in seiner Gesamtheit verwertbar war, die Intoxiation, das Exanthem, die cardiale und später auch nephritische Beteiligung. Doch ist wohl zu beachten, dass diese Symptome schon ausgeprägt wären, ehe die ulceröse Stomatitis und Angina auftraten, so dass diese nicht etwa primäre Eingangspforten des Virus, sondern secundäre Prozesse im Anschluss an die Zahnextraktion waren, die aber ihrerseits der Anlass zu der finalen Sepsis höchstwahrscheinlich wurden. Diese drei Bilder lassen sich um so schwerer differenzieren, da für jedes von ihnen der sehr auffallende Blutbefund zu verwerten war. Leucopenien treten bei diesen Krankheiten durchaus auf, sind beim Typhus die Regel, bei der Miliaris zuweilen, bei der Sepsis nur in schweren und letalen Fällen vorhanden. Aber eine derart hochgradige Leucopenie mit langsamem Schwinden der neutrophilen Reihe der weissen Blutkörperchen bei einem sonst nach allen Richtungen absolut normalen Blutbild musste nach den bisherigen Erfahrungen als eine bemerkenswerte Ausnahme gelten, und daher den Gedanken nach anderer Richtung lenken,

auf das Knochenmark selbst, als den Sitz der Schädigung, wo eine organische Laesion oder eine besondere Art funktioneller Hemmung der Zelltätigkeit im myeloiden Anteil des Knochenmarkes anzunehmen wäre. Dabei war ein Moment sehr beachtenswert: das Fehlen jedes Zeichens einer regeneratorischen Tätigkeit des Knochenmarkes. Die polynucleären Zellen, neutrophile wie basophile und eosinophile nahmen immer mehr an Zahl ab und schwanden schliesslich ganz aus der Blutbahn, ohne jemals ein Zeichen der Unreife, pathologischer Formbildung zu tragen; ferner gingen die Lymphocyten unter die Normalzahl zurück, ohne Zeichen unreifer Bildung zu liefern: auch die Erytrocyten, die normale Zahl, Gestalt und Farbstoffgehalt boten, waren unbetroffen bis praeagonal, wo auch sie Rückgang an Zahl und Haemoglobingehalt, nie aber Gestaltveränderung oder Auftreten von unreifen kernhaltigen Formen zeigten. Das Blutbild war also „atrophisch“ und bot als Spiegel der Tätigkeit der blutbereitenden Organe einen Schwund und Ausfall, zuerst in der myeloiden Reihe seiner Zellen, dann auch in der lymphatischen und erythrocytären, und es liess einen Zustand der in Frage kommenden Organe vermuten, der in einer momentanen funktionellen Paralyse oder in einer organischen Atrophie und Aplasie seinen Grund haben musste. Ein derartiges asthenisches, aregeneratorisches Knochenmark ist natürlich unfähig, die normale Blutbildung zu besorgen, insbesondere die von der Bildung der weissen Blutzellen abhängige Schutzkörperbildung zu übernehmen. Der Patient stand daher schutzlos äusseren Schädlichkeiten

gegenüber, und der weitere Krankheitsverlauf ist daher nur die Folge einer das Grundleiden komplizierenden Sephis mit letalem Ausgang.

Nun ist aber ein Moment nicht zu übersehen, dass nämlich in der Pause des relativen Wohlbefindens Röntgenbestrahlung stattgefunden hat, und zwar einmal in der Stärke von 1 ¼ % und nach 2 Tagen in der Stärke von 2 ½ % nach Kienböck, an die sich zeitlich das Bild der akuten Erscheinungen angeschlossen hat. Es ist auch hier wie bei der Arsenbehandlung die Frage nicht zu umgehen: Ist das folgendeBild Effekt der therapeuthischen Röntgenbestrahlung oder ist es ein dem Wesen der Erkrankung zukommender Verlauf?

Seit Senn sind Erfahrungen über Bestrahlungen von Fällen von Leukaemie und Pseudoleukaemie sowie über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die blutbildenden Organe bekannt. Als Folge der Bestrahlung findet sich Rückgang der pathologisch vergrösserten Organe, Milz, Leber, Lymphdrüsen, Besserung des pathologischen Blutbildes zuweilen bis zur Norm, Hebung des Allgemeinbefindens oft bis zur vollen Arbeitsfähigkeit. Diese Wirkungen wurden auf experimentellen Wegen näher studiert und erwiesen von Heinecke. Nach systematischen Untersuchungen im Anschluss an intensive Bestrahlungen von weissen Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, die in 6—10 Tagen unter Abmagerung und allgemeinen toxischen Symptomen zu Grunde gingen, fand sich folgender Befund: Die schwersten Veränderungen wiesen die Organe von lymphadenoidem Bau auf. Bereits nach wenigen

Stunden fanden sich hochgradige Zerstörungen der Lymphocyten. Zuerst in den Keimzentren, dann in den mehr ruhenden Zelllagern zerfallen die Lymphocyten unter Veränderungen, die zuerst am Kern ablaufen; sie werden von Phagocyten aufgenommen, an ihre Stelle treten epitheloide Zellen, die sich schalenförmig lagern und in Bindegewebszellen verwandeln. Auf diese Weise wird das lymphatische Gewebe in Drüsen, Milz und Follikel des Darms vernichtet. Während diese Zellen des lymphatischen Systems in elektiver Weise ohne Latenzzeit sehr rasch zerfallen, finden sich Alterationen in den Zellen der Pulpa der Milz und des Knochenmarkes erst nach Tagen und oft erst vor dem Tode und bestehen ebenfalls in Kerndegeneration mit folgendem Schwund der Zellen. Die am Knochenmark ablaufenden Reaktionen folgen sich zeitlich derart, dass bereits einige Stunden später die nach Heinecke dem Knochenmark selbst angehörigen Lymphocyten zerfallen, nach 5 Stunden die ungranulierten Mononucleären (wohl Myeleblasten), nach 10 Stunden die Eosinophilen und Mastzellen, Riesenzellen, noch später die neutrophilen Mononucleären (= Myelocyten) und zuletzt die neutrophilen Polynucleären. Der Höhepunkt der Zellarmut findet sich nach 5—6 Tagen. Bei weniger intensiven Bestrahlungen sind die Gewebe trotz der hochgradigen Schädigung einer Regeneration fähig, die an den Zellen in derselben Reihenfolge abläuft. Was die roten Blutkörperchen anbetrifft, so verhielten sie sich den Bestrahlungen gegenüber sehr widerstandsfähig und erst nach sehr intensiven Bestrahlungen sahen Heinecke,

sowie Milchner und Mosse, Helber und Linser, Schwund der roten Blutkörperchen. Neben den Organschädigungen fanden sich im zirculierenden Blut eine Leucopenie und Anaemie. Diese auffallende elektive Wirkung der Röntgenstrahlen findet ihre Erklärung in der individuellen Radiosensibilität der verschiedenen Zellen und besteht, wie erwähnt, in einer Degeneration der einzelnen Zelle; dieselbe hat ihren Angriffspunkt in der Chromatinsubstanz und zwar derjenigen Kerne von Zellen, die noch nicht in eine gewisse Ruhelage gekommen sind, wie der embrionalen und lymphoiden Zellen und manchen Tumorzellen. In der Deutung der Wirkungsweise der Röntgenstrahlen wurde zur Erklärung der Leucopenie von den ersten Untersuchern eine primäre Beeinflussung in den Blutbildungsstätten selbst angenommen, dann von Helber und Linser auf Grund der Tatsachen, dass die Erzeugung der Leucopenie auf nach Bestrahlung von knochenfreien Stellen des Körpers gelang, ein Röntgentoxin, Leucotoxin angenommen, das, aus dem Leucocytenzufall im Blute unter dem Einfluss der Strahlen entstanden, secundär die Leucocytenabnahme im Blut bewirken und ausserdem die Organleucocyten in gleicher Weise beeinflussen soll. Das Vorhandensein des Leucotoxins glauben sie dadurch nachgewiesen zu haben, dass Injektion von Serum bestrahlter Tiere bei gesunden Leucocytenabnahme bewirkt. Wenn auch der Streit um die Frage des Leucotoxins noch nicht geklärt ist und gegenüber dem gesteigerten Zerfall der Leucocyten von Arneth und Parthes eine verminderte Bildung oder Hemmung

der Zellentstehung mit Rückkehr zum normalen Typus angenommen wird, so ist doch eine Fernwirkung der Strahlen nicht zu leugnen, die dann zu Tage tritt, wenn nicht bestrahlte leucaemisch-hyperplastische Bildungen in Leber, Drüsen, Mark auf Milzbestrahlung eine offensichtliche und sonst nicht erklärbare Verkleinerung zeigen, und wenn gleichzeitig eine Abnahme der Leucocytenzahl und Besserung des Allgemeinbefindens eintreten.

Mit dem Bekanntwerden der therapeutischen Wirkungen stellten sich nun auch Beobachtungen ein, die, schon von Senn mitgeteilt, von Heinecke in Tierversuchen in ähnlicher Weise gefunden, hochgradige, sogar letale Schädigungen boten. Es fanden sich in leichten Fällen oft schon einige Stunden nach der Bestrahlung Unlustgefühle, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfälle, Fieber, Nephritis; in schweren Fällen trat unter Abmagerung und kachektischen Erscheinungen das Bild einer Infektionserkrankung mit letalem Ausgang hinzu. Als Ursachen wurden verschiedene Befunde herangezogen. Man nahm die schweren Diarrhoen in Anspruch (Quadrone), die häufige Nephritis (Helber und Linser), glaubte in der Leucopenie eine Resistenzverminderung des Körpers bakteriellen Angriffen gegenüber gefunden zu haben (Loewen). Man kam aber wohl der Ursache am nächsten, wenn man den Schwerpunkt der Betrachtungsweise auf diejenigen Erscheinungen lenkte, die auf eine Toxaemie hindeuteten. Analog den bei Bestrahlung von Tumoren auftretenden Vergiftungssymptomen infolge Resorption von Zerfallsprodukten aus den Geschwulst-

zellen (Hard, Bramann) und den gleichen Erscheinungen nach Bestrahlung bei Lepradrüsentumoren durch Resorption aus Zellen und Bakterien freiwerdenden Cyto- und Endotoxinen (Wilkinson), sowie den schon lange nach Verbrennungen bekannten und besonders mit Fieber verlaufenden Symptomen, müsste man hier eine ähnliche Ursache für die Erklärung der Symptomenbilder in Betracht ziehen. Diese wurde verständlich, wenn man eines Teils die hohe Radiosensibilität des lymphatischen Gewebes, anderen Teils die Masse des hyperplastischen Gewebes bedachte und sich vorstellte, dass unter der Wirkung der Röntgenstrahlen aus den Leibern der Unmenge von zerfallenden Zellen eine solche Flut von toxischen Zerfallsprodukten in die Blutbahn gesandt werden konnte, dass dadurch ein klinisches Bild mit fondroyantem Verlauf und eventuell tödlichem Ausgang herbeigeführt wurde.

Klinische Bilder mit diesen schweren sog. radiotoxischen Symptomen sind nun gar nicht so selten zur Beobachtung gekommen und zwar sowohl als plötzliche Verschlimmerungen in der Art eines Recidivs nach Besserungen oder scheinbaren Heilungen als auch in unmittelbarem Anschluss an Bestrahlungen. In allen diesen Fällen ist das Bild ein ziemlich übereinstimmendes. In der Mehrzahl der bisher bekannt gewordenen Fälle, darunter in denen von Ahrens, Schiffer, Klieneberger, Lenhartz, Tabora, Flesch, Ioachim, Tagic und Neukirch, Engel, v. Elischer und Engel handelt es sich um leucaemische Myelosen. Es sind Leucaemien mit typischem klinischen Befund und chronischen Verlauf, hoher Leu-

cocytenzahl. Unter dem Einfluss von Bestrahlungen, deren Gesamtdauer oft eine sehr lange ist, sich über Monate erstreckt und gegen 300—400 Minuten beträgt, tritt zuerst eine sehr bemerkenswerte Besserung im Allgemeinbefinden ein, die dem Patienten oft die frühere Arbeitsfähigkeit wiedergiebt. Der Organbefund, die Drüsen- und Milzschwellungen sind stark zurückgegangen, die Zahl der Leucocyten von ca. 300000—430000 auf 70000—30000 bis 14000 gefallen, in einem Fall von v. Elischer und Engel sogar bis auf 3400 mit nur geringem Befund von Myelocyten; plötzlich tritt scheinbar ohne Grund, in einigen Fällen im Anschluss an eine geringe äussere Ursache, wie Erkältung, eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein, der Körper verfällt einer progressiven Kachexie, die Drüsen- Milz- und Leberschwellungen nehmen die frühere und oft noch eine erheblichere Grösse an, das Blutbild zeigt eine hochgradige und über die frühere Zahl weit hinausgehende Überschwemmung mit weissen Zellen, darunter reichlich Myeloblasten; unter hohen Temperaturen, rapidem Verfall, Delirien tritt im Collaps der Exitus ein. Ähnliche Fälle mit rapidem Verlauf sind auch unter den Lymphadenosen beobachtet worden, von denen ein leucaemischer und ein aleucaemischer Fall von Engel bemerkenswert ist. In dem Fall von chronischer lymphatischer Leucaemie trat direkt im Anschluss an 280 Minuten Bestrahlung hohes mit Schüttelfrösten einhergehendes remittierendes Fieber auf, mit unstillbaren Diarrhoen und rasch eintretendem Verfall und Collaps. Daneben konnte eine rapide Ver-

kleinerung der gesamten Lymphdrüsentumoren und der Milz beobachtet werden und ein rascher Abfall der weissen Blutkörperchen in 10 Tagen von 230000 auf 24000. Die aleucaemisch verlaufene Lymphadenose („Pseudoleucaemia lymphativa") zeigte ähnlichen Ausgang. Die allgemeinen Drüsenschwellungen gingen nach 240 Minuten Gesamtexposition zurück, im Allgemeinbefinden trat eine erhebliche Besserung ein. Im Verlauf von einigen Monaten nahmen die Drüsen weiter an Umfang ab; plötzlich traten unter auffallendem Schwund der letzten Drüsen und unstillbaren Diarrhoen allgemein toxische Symptome und der Tod im Collaps ein. Der Blutbefund war dabei unverändert geblieben, eine normale Zahl mit relativer Lymphocytose. In einem anderen ähnlichen Fall beobachtete Engel eine Leucopenie mit relativer Lymphocytose. Ähnliche Befunde erwähnt auch Joachim. Es hat sich also bei den Lymphadenosen den Mylosen gegenüber ein Unterschied herausgestellt; es verlaufen die wenigen bisher bekannten Fälle nach der anfänglichen Besserung und Verkleinerung der Drüsen und Organe nicht wie bei den Myelosen mit akuter Vergrösserung dieser Organe und massloser Überschwemmung des Blutes mit weissen Zellen, sondern mit einer plötzlich einsetzenden phthisenartigen Verkleinerung der vorher vergrösserten Drüsen und einem Sturz der Leucocyten bis zur Leucopenie. Man muss also nach diesen Befunden den Röntgenstrahlen die eigenartige Wirkung zuschreiben, dass in der ersten Zeit eine sichtbare Besserung mit dem Schein der Heilung eintritt, dass aber im weiteren Verlauf der Besserung

der frühere Prozess mit grösserer Heftigkeit wieder einsetzt und unter akuten Erscheinungen zu Ende geht, bei den Myelosen mit einer allgemeinen leucaemischen Proliferation, bei den Lymphadenosen mit rapider Reduktion. Der Deutung dieser merkwürdigen Spätwirkung stehen noch ausgelöste Schwierigkeiten gegenüber. Es wäre zunächst an eine funktionelle Insufficienz des Knochenmarkes zu denken, das, durch den Reiz der Bestrahlung erschöpft, seine Funktionen einstellt und Anlass zur Auslösung der Toxaemie wird, und zwar bei den Myelosen seinen vermehrten Inhalt der Blutbahn übergibt, bei dem Lymphadenosen trotz bestehender Wucherung imstande ist ihn zurückzuhalten. Oder es liesse sich das Weigertsche Gesetz heranziehen, nach welchem die leucaemischen Hyperplasien in ihrer Proliferationsfähigkeit zuerst von dem Reiz der Röntgenstrahlen gehemmt würden, später aber durch Angewöhnung und Überkompensierung über das Ziel hinausschössen, teils wuchernd, teils sich selbst einschmelzend. Wie dem auch sei, jedenfalls lässt sich angesichts der übereinstimmenden klinischen Bilder eine Einwirkung der Röntgenstrahlen nicht von der Hand weisen, und die oben erwähnten eigenartigen Verlaufsweisen mit letalem Ausgang sind zweifellos den durch die Bestrahlung hervorgerufenen Veränderungen zuzuschreiben, die zur Toxaemie führen. Diese wird bedingt durch den erhöhten Stoffwechsel in dem hyperplastischen Gewebe, sowohl bei den Fällen mit rapidem Wachstum als auch bei denen mit rapidem Schwund der Drüsen, und verläuft letal durch Überschwemmung von toxischen

Zerfallsprodukten und Einwirkung auf Herz und nervöse Centren. Diese Annahme des röntgenologischen Einflusses ist umso zwingender, als bekanntlich der spontane Verlauf der Leucaemie ein chronischer ist und erst unter allgemeiner Kachexie, Hydrops, haemorrhagischer Diathese zum Tode führt.

Wie nun in den bekannten Versuchen von Heinecke, Helberer und Linser es gelang, neben dem Schwund des lymphatischen und myeloischen Gewebes auch den erythroblastischen Anteil des Knochenmarks, wenn auch erst nach sehr intensiven Bestrahlungen, zum Schwund zu bringen und eine begleitende Anaemie zu erzeugen, so haben auch in der Pathologie sich Befunde eingestellt, in denen dieses rote System unter dem Röntgeneinfluss Veränderungen von entsprechendem Charakter erfuhr. Anaemische Befunde als Zeichen gestörter erythroblastischer Tätigkeit des Knochenmarkes sind schon als regelmässige Begleitsymptome bei Leucaemie bekannt und auf Kosten des hyperplastischen Prozesses zu setzen. Diese anaemischen Blutbefunde nun erfahren oft durch Röntgenbehandlung eine Besserung und Erholung in dem Masse wie die leucaemischen Befunde schwinden und das Blutbild der weissen Zellen zur Norm zurückkehrt. So hat sich in Übereinstimmung mit der Abnahme der weissen Zellen fast regelmässig eine Zunahme der roten und des Hämoglobingehaltes bis zur Norm eingestellt, in einem Fall von v. Elischer und Engel eine Erhöhung der Zahl auf 6100000 bei radiotoxischen Erscheinungen. Nur in seltenen Fällen blieb der Befund der Roten

normal, wenn die Zahl der Leucocyten ante exitum rapid gestiegen war. In den meisten Fällen trat Hand in Hand mit der Verschlechterung des leukaemischen Blutbildes eine zunehmende Anaemie ein. So sank in dem erwähnten Fall v. Elischer und Engel mit dem hohen Leucocytensturz die Zahl der Roten von 2,3 auf 1,2 Mill. Diese Anaemie ist den anderen radiotoxischen Symptomen gleichzuachten und als Ausdruck derselben Schädigung anzuerkennen. Es sind aber auch weitgehendere und schwerwiegendere Degenerationen des erythroblastischen Gewebes vorgekommen mit einer in den Vordergrund tretenden progressiven Anaemie, die unter beibehaltener Behandlung zum Tode führte. Über einen derartigen Fall berichten v. Jaksch und Kretz; er war in 7 Monaten 38 Bestrahlungsstunden ausgesetzt.

Bei einer chronischen Leucaemie sanken unter Röntgenbestrahlung die Leucocyten auf normale Werte. Als ein neuer Anstieg eintrat, erfolgte neue Bestrahlung mit vorübergehenden nephritischen und cardialen Erscheinungen. Bei fortgesetzter Behandlung blieb die Leucocytenzahl hoch, dabei trat das Blutbild einer schweren Anaemie ein, die in den letzten 7 Monaten unter kachektischen und hydropischen Erscheinungen das Bild beherrschte. Bei der Sektion fand sich eine allgemeine Anaemie aller Organe, Leber-, Milztumor, Schwellung innerer Drüsen, rotes gallertiges Knochenmark in Sternum und Femur mit zerstreuten weisslichen Herden von derb fibrösem Gewebe. Microskopisch zeigten Drüsen und Leber ein typisches leucaemisches Bild, in der Milz fand sich ein auffallender Schwund der Follikel und fasriges Gewebe. Am bemerkenswertesten war der Befund im Mark: es enthielt neben haemorrhagischen Herden spärliche Reste eines atrophischen Markes, in den weisslichen Herden feinfaseriges Gewebe mit spärlich ver-

teilten Parenchmyzellen, wenige rote Zellen, darunter Kernhaltige, und nur vereinzelte eosinophile und neutrophile Myelocyten.

Diese Veränderungen sind mit Kretz zweifellos den Röntgenstrahlen zuzuschreiben, vielleicht in der Weise, dass zuerst die Einwirkung auf das leucocytäre Gewebe unmittelbar erfolgte, dass dann unter dem Reiz der toxischen Schlacken die Schädigung auf das erythroblastische Gewebe übergriff und unter dem fortbestehenden Einfluss der langen Röntgenbestrahlung zu einer regressiven Metamorphose des Markes bis zu hochgradiger Atrophie und fibröser Umwandlung führte. Gleichartige regressive Verödung betraf die Milz. Die Einwirkung der Röntgenstrahlen erstreckte sich also auf die ganze Breite der blutbereitenden Gewebe, das leucoplastische und erythroplastische, führte nach anfänglicher Besserung bei fortdauernder Behandlung zu einer progressiven Degeneration der Gewebe, die klinisch unter dem Bilde einer Toxaemie zum Ausdruck kam. Experimentelle wie klinische Beobachtungen zeigen also vollkommene Übereinstimmung, sowohl im Organbefund wie im Krankheitsbilde. Wie nun nach diesen experimentellen und klinischen Erfahrungen der Einfluss der Röntgenstrahlen auf den Verlauf unseres Falles anzunehmen ist, ob überhaupt vorliegend und bis zu welchem Grade soll nach einigen anderen Beobachtungen weiter unten folgen.

Es sind nun auch eine Reihe von Krankheitsbildern bekannt geworden, die ohne jede therapeuthische Beeinflussung den klinischen Verlauf und den Blutbefund unseres

Falles zeigen. Ihre Kenntnisgabe ist erst neueren Datums und aus dem Interesse geschehen, das die Erforschung solcher eigenartiger Befunde mit sich bringt. Zunächst möge ein Fall von Türk angeführt werden, den er als „Septische Erkrankung bei Verkümmerung des Granulocytensystems“ beschreibt.

Türk hatte Ende 1906 Gelegenheit eine 45jährige Patientin zu sehen, die seit 4 Wochen über Kopfschmerzen, Frösteln, Diarrhoen und zunehmende Abmagerung klagte. Es bestand hohes Fieber 39—40°, Benommenheit, septische Hautblutungen, eitrig-geschwürige Prozesse an den Lippen und der Zungenspitze, Zahnfleischnekrosen, Entzündungen des Rachenrings, erst ohne, später mit Belag. Dabei bestanden geringe allgemeine Drüsenschwellungen, submaxillar, supraclavicular, axillar, inguinal bis Bohnengrösse. Die Milz reichte bis zum Rippenbogen. Brustbein, Rippen und Schienbein waren auf Druck mässig schmerzhaft. Der rechte untere Lungenlappen zeigte pneumonische Infiltration. Herz war nach links verbreitert, an der Spitze ein systolisches Geräusch zu hören. Im Harn Spuren von Eiweiss. Am 4. Tage des klinischen Aufenthaltes ging Patientin unter Zunahme aller Erscheinungen an Herzschwäche zu Grunde. Widal war negativ. Blut steril. Im Inhalte einer Blutblase der Haut wurde der Staphylococcus pyogenes aureus gefunden.

Die Blutuntersuchung ergab folgendes überraschende Resultat: R. 5242000. Hb. 92%. W. 940 im cbmm. Bei der Durchzählung fand sich unter 532 weissen Blutkörperchen eine einzige polymorphkernige Zelle. Die übrigen Zellen haben die Charaktere von Lymphocyten, die auffallend blass und gross sind, 93,5%, ausserdem finden sich grosse Mononucleäre 4,4%, Plasmazellen 1,5%, und äusserst grosse, atypische einkernige Zellen 0,6%. Myelocyten, Eosinophile, Mastzellen fehlen vollständig. Von den Lymphocyten, die also allein die weissen Blutkörperchen bilden, ist nur $^1/_5$ normal, $^4/_5$ zeigen grosse Formen, chromatinarmen Kern, breiten Zelleib, schlechte Färbbarkeit, Zerreisslichkeit.

Die Erythrocyten sind nur wenig an Grösse verschieden, zeigen keine Polychromasie und keine kernhaltigen Formen. Die Sektion ergab das Bestehen einer Sepsis, frischen Endocorditis, septischen Pneumonie, geringer Milz- und Drüsenschwellung, in allen Röhrenknochen gewöhnliches Fettmark. Microskopisch: von den Blutorganen zeigen Milz und Lymphdrüsen normalen Aufbau. Das Knochenmark zeigt Fettmark, zwischen dessen Zellen sich dürftig Markbälkchen befinden, in denen die geringe Zahl von Leucocyten auffällt, während der Erythrocytenbildungsapparat normal entwickelt erscheint. Was man an weissen Zellen sieht, sind nur Lymphocyten und Plasmazellen; Neutrophile Zellen sind kaum auffindbar, Markzellen fehlen, Myelocyten sind spärlich und einzeln gelagert, Eosinophile selten, während Lymphocyten und Plasmazellen kleine Gruppen und Verbände bilden, die aber nicht im Sinne einer Infiltration geordnet sind, sondern nur den Raum der geschwundenen Granulocyten eben ausfüllen.

Es handelte sich also in diesem Fall um eine Sepsis mit einem eigentümlichen Zellschwund im Blut und Mark, aber nicht im Sinne einer Verdrängung durch lymphadenoide Wucherung sondern „um einen Mangel an Granulocyten, den spezifischen weissen Zellen des Markparenchyms, an deren Stelle förmlich vicariierend vermehrte Lymphocyten und Plasmazellen getreten sind", ein Befund, der bisher ohne jede Analogie war und für den Türk einen schon vor dem Auftreten der plötzlichen Erkrankung bestandenen „verkümmerten und mangelhaft funktionsfähigen also hypoplastischen Granulocytenapparat" anzunehmen geneigt war; auf Grund dessen war die Leistungsfähigkeit des Markes leichter erschöpft und der Kranke unfähig, gegen die Infektion mit Leucocytose zu reagieren, sondern nur mit einem minderwertigen

Ersatz von Lymphocyten, die dabei pathologische Veränderungen erlitten. — Im Vergleich mit unserem Fall liegt also ein Krankheitsbild vor, das im acuten Verlauf grosse Ähnlichkeit zeigt, und im Blutbefund bis auf die grossen Formen der Lymphocyten sich vollkommen deckt. In beiden Fällen besteht eine hochgradige Leucopenie, die bedingt ist, durch nahezu vollkommenes Verschwinden der neutrophilen Zellen, absolutes Fehlen der eosinophilen und basophilen Zellen bei ausschliesslichem Vorhandensein aber stark verminderter Zahl von zum Teil atypischen Lymphocyten. Als anatomische Unterlage fand sich hier vorgeschrittener Schwund des myeloiden Gewebes, das sich aregeneratorisch verhielt, dessen Platz eine Ausfüllung mit lymphadenoidem Gewebe darbot.

Während es sich in diesem Fall um einen ganz isolierten Ausfall des myeloiden Anteil des Knochenmarks handelte, gibt es auch Beobachtungen, bei denen der Schwund weitere Kreise zog und sich auch auf die übrigen Anteile des Knochenmarkes ausdehnte, gleichfalls ohne dass irgend ein Zeichen einer regeneratorischen Tätigkeit des Markes erkenntlich war. Aus einer grösseren Reihe dieser schon seit längerer Zeit bekannten Fälle möchte ich einen von Herz berichteten anführen, den dieser als aplastische Anaemie veröffentlichte.

Ein 24jähriger bisher gesunder Mann erkrankte vor 3 Monaten an einer schweren Angina, von der er sich nie recht erholte. Er klagte seitdem über Mattigkeit, Schwindel, Herzklopfen, Kopfschmerzen, wurde blass, bekam Blutungen aus dem Zahnfleisch und schwarz gefärbten Stuhl. Der Patient zeigte allgemeine Blässe, am

Zahnfleisch und an der Rachenschleimhaut kleine Blutungen, sowie punktförmige Blutaustritte an den Unterschenkeln. Die rechtsseitigen Kiefer- und Halsdrüsen waren leicht vergrössert. Organbefund sonst normal, Knochen nicht druckempfindlich, Leber und Milz unbedeutend vergrössert. Der Blutbefund ergab: Hb (Sahli) 25%, Erythrocyten 2.800.000, Leucocyten 2000. Keine Poikilocytose, keine Polychromasie, keine Normoblasten, keine Megaloblasten. Unter den Leucocyten fanden sich polymorphkernige neutrophile 34,8%, eosinophile 1,2%, grosse einkernige Leucocyten 11,2%, Lymphocyten 48,3%. — In beiden Augen fanden sich retinale Blutungen, Der Verlauf ging mit geringen Temperatursteigerungen einher und führte in 3 Monaten unter allgemeiner Prostation, Cachexie, anhaltenden Blutungen aus dem Zahnfleisch zum Tode. Dabei nahm das Blut immer mehr an Formbestandteilen ab, die Roten fielen von 2,800.000 auf 2.000.000, auf 600 000, schliesslich auf 300 000, der Hb-gehalt von 25% auf 10%, die Leucocyten von 2000 auf 1600. Das Verhältnis der einzelnen Leucocytenarten blieb ungefähr das Gleiche, 33% Polymorphkernige, 57% Lymphocyten, 10% grosse Mononucleäre: es waren nie Normoblasten, nie Megaloblasten zu finden, auch nicht vor dem Tode.

Die Sektion ergab: hochgradige allgemeine Anaemie. Ekchymosen des Epi- und Endocards. Myodegeneratio cordis. Atrophie der Milz, Atrophie der retroperitonealen Drüsen, Schwellung der übrigen Drüsen; Haemosiderose der Leber. In Oberschenkel und Oberarm findet sich gelbes Fettmark bis auf einige kleine rote Herde. In den Rippen ist das Mark dünnflüssig. In der linken Tonsille ein älterer Herd mit einem Bakteriengemenge. Microskopisch bestätigt sich das Fettmark; es fand sich ein äusserst zellarmes Bindegewebe, mit Zellen vom Charakter der Bindegewebszellen, in ihm Gruppen von einkernigen grossen Zellen mit mässig breitem basophilen Protoplasma. Myelocyten und eosinophile Zellen fehlen, dgl. kernhaltige rote Blutkörperchen. In den einzelnen rot aussehenden Stellen des Markes fanden sich

grosse „lymphoide“ Zellen, wenige neutrophile und eosinophile Myelocyten, ganz vereinzelt kernhaltige Erythrocyten und Markriesenzellen. In der Milz sind die Malpigi'schen Körperchen atrophisch, die Pulpa ist zellarm und besteht nur aus Lymphocyten; Pigment ist reichlich vorhanden. Leber enthält Pigment, sonst keine Zellanhäufungen. Die Lymphdrüsen sind normal bis auf die atrophischen retroperitonealen und mesenterialen, in die vom Hilus her Fett eingewachsen ist, deren Follikel klein und zellarm sind; in den Lymphsinus finden sich sehr wenige kleine Lymphocyten, zahlreichere herdförmig gelagerte grössere einkernige Zellen mit wenig chromatinreichem runden Kern und mässig breitem, basophilen Protoplasma (Myeloblasten), daneben Zellen mit schwach neutrophilen Granulationen und deutliche Megaloblasten.

Herz rechnet diesen, sowie einen zweiten mit ähnlichem Blut- und Organbefund in die Gruppe gewisser Anaemien, die Ehrlich als aplastische bezeichnet hat, auf Grund eines Falles, der sich folgendermassen verhielt:

Eine 21jährige Arbeiterin erkrankte 18 Tage vor der Aufnahme an Uterusblutungen, als deren vermeintliche Ursache ein eihautähnlicher Fetzen entfernt wurde. Es bestand eine schwere Anaemie, zu der Retinalblutungen, Stomatitis hinzutraten. Die Krankheit führte unter Fiebersteigerung ohne Auftreten von Drüsenschwellungen, unter Dyspnoë und Delirien zum Exitus. Der Blutbefund ergab: 213.360 Erythrocyten, mässige Poikilocytose, besonders kleine Formen, Fehlen von kernhaltigen Zellen. Die Leucocyten waren schätzungsweise herabgesetzt, das relative Verhältnis war 14% polynucleäre neutrophile Zellen, 80% Lymphocyten, 3% grosse Mononucleäre, 3% Uebergangszellen, keine Eosinophile. Auf diesen Befund hin sprach Ehrlich mit diagnostistichem Scharfsinn die Vermutung aus, dass die Knochenmarksfunktionen darniederliegen müssen und die Umwandlung des Fettmarkes in rotes Mark eine mangelhafte sein müsse. Die Diagnose wurde durch die Sektion glänzend bestätigt, und zwar fand sich im Mark des Femur am oberen Ende

ein rein schwefelgelbes, am unteren Ende nur rötlich gelbes Fettmark.

An diese Ehrlich'schen Beobachtungen schlossen sich eine Reihe von Mitteilungen, so von Engel, Bloch, Schaumann, Lipowski, Vaquez und Aubertin, Kurpjuweit, Hirschfeld, Luksch und Stefanowicz, Blumenthal, Babonneix und Paisseau, Butterfield, Carslaw und Dunn, Caussade und Schäffer, Steinhaus und Stordeur, Weber, Ziegler u. a., und die Herz'schen Fälle, die als Paradigma genannt sind. Allen diesen Fällen kommt der gemeinsame Befund zu: die Erkrankung verläuft als schwere Anaemie unter dem Bilde einer haemorrhagischen Diathese mit einem typischen Blutbefund, der charakterisiert ist durch eine sehr bedeutende Herabsetzung der Erythrocyten und des Hb-gehaltes ohne Erhöhung des Färbeindex, normale Gestaltung der roten Blutkörperchen, Mangel an kernhaltigen Roten, eine ausgeprägte Leucopenie mit relativ hohen Werten der Lymphocyten. Die Obduktion ergab in allen Fällen die fehlende Umwandlung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen in rotes Mark, oft sogar eine Atrophie des gesamten Markgewebes, sowohl des roten wie des weissen Systems, so dass als Folgezustand eine Art fibrösen Marks zurückblieb, das nur noch kümmerliche Reste von Markgewebe ohne jedes Zeichen einer Regeneration enthielt. Dabei ist bemerkenswert, dass der Körper teils noch im Mark selbst, teils in den anderen blutbereitenden Organen als compensatorische Wucherung eine myeloide Metaplasie zur Entwicklung brachte, allem Anschein nach um sich

vor den drohenden Folgen des Markschwundes zu retten. Neben diesem myeloiden-erythroblastischen Gewebe kam auch lymphadenoides Gewebe zur Ausbildung, in den kurzen Knochen mit noch viel grösserer Regelmässigkeit, oft nur als lymphocytäre Einlagerung, aber auch als kleine Anhäufungen, und als allein vorhandene Elemente bei Schwund des Markgewebes, wie in einem Fall von Hirschfeld. Dabei ist sehr interessant, dass die lymphocytären Elemente die Form von Hyperplasien und sogar von Knötchenbildungen annahmen, wie in Fällen von Ziegler. — Hatten wir also in dem Türk'schen Fall einen isolierten Schwund des Granulocytensystems vor uns, so zeigen uns die oben erwähnten Fälle und der von Herz eine allgemeine Atrophie des ganzen Markgewebes und beginnende Atrophie anderer blutbereitender Organe, dazu vicariierende Wucherungen myeloider und lymphadenoider Art. Wenn die hier gebildeten myeloiden Metaplasien auch nur von geringer Ausdehnung waren, so gibt es aber auch solche grösseren Umfangs von ausgedehnter hyperplastischer Form. Je mehr diese in den Vordergrund treten, desto mehr wird das Bild verschoben, der Betrachtungsweise und der Deutung eine andere Richtung gegeben.

In einem solchen Fall von Herz handelt es sich ebenfalls um eine Atrophie des myeloiden Gewebes und einen Blutbefund, der unserem Fall sehr ähnlich ist.

Ein bisher gesunder 44jähriger Geschäftsdiener erkrankte plötzlich mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, allgemeiner Schwäche. Er wurde nach einigen Tagen benommen unter grosser Prostation eingeliefert, war leicht

ikterisch, hatte an der Haut des Halses und der Extremitäten punktförmige bis linsengrosse Blutungen; Lymphdrüsenschwellungen fehlten. Es war eine doppelseitige Unterlappenpneunomie nachweisbar; beträchtliche Milz- und Lebervergrösserung, auf Druck schmerzhaft. Im Harn Albumen und Urobilin. Widal und Blutkulturen negativ. Zunehmende Dyspnoe, Herzinsufficienz; Exitus am selben Tage. — Die Blutuntersuchung ergab folgendes Resultat: Hb (Sali) 20%, Erythrocyten 850.000. Leucocyten unter 1000, im Durchschnitt 880. Im Ausstrich fanden sich eigentlich nur Lymphocyten, und zwar von kleiner Form, daneben nur spärlich grosse mononucleäre Zellen; in einem ganzen Praeparat konnten nur 2 polymorphkernige neutrophile Leucocyten gefunden werden, in anderen fehlten sie vollständig, desgleichen fehlten Myelocyten, Eosinophile und Mastzellen. Die Erythrocyten zeigten Poikilocytose, Polychromasie; einige kernhaltige, Normoblasten. — Die Sektion ergab: Gangraenöse Zahnalveolarperiostitis, diphtheritisches Larynxulcus, confluierende gangränöse Lobulärpneumonie, subacuter Milztumor, Petechien der Haut und Ekchymosen des Pericards, rotes Knochenmark. — Die microskopische Untersuchung des Zahnfleisches in der Umgebung der Periostitis ergab neben kleinen Rundzellen grössere ungranulierte Zellen, keine Anzeichen für ein leucaemisches Infiltrat. In der Leber finden sich perivasculär streifenförmige Herde aus grossen ungranulierten Zellen. In den Lymphdrüsen sind die Follikel kenntlich, die Markstränge arm an kleinen Lymphocyten, sie erscheinen verdrängt durch grosse ungranulierte Zellen (Myeloblasten), zwischen denen Erythroblasten und spärliche Riesenzellen sich befinden. Die Milz enthält reichlich Pigment, die Follikel erscheinen etwas gewuchert, in der Milzpulpa aber finden sich neben kleinen Lymphocyten zahlreiche Knochenmarksriesenzellen, ferner ungranulierte Zellen (Myeloblasten), einige eosinophile Myelocyten und kernhaltige Erythroblasten. Das Knochenmark zeigt Fettmark, das grösstenteils verdrängt ist durch zahlreiche Infiltrationen. In diesen finden sich zahlreich Knochenmarksriesenzellen, die übrigen Zellen sind grosse einkernige Formen mit mässig chromatinreichem, rundem Kern mit

breitem basophilen, ungranuliertem Protoplasma; daneben finden sich vereinzelt eosinophile Myelocyten, keine neutrophile Myelocyten, keine polymorphkernigen Leucocyten. Der Erythrocytenapparat erweist sich normal und sehr reich an kernhaltigen Formen.

Für das klinische Bild der Sepsis mit schwerer Anaemie und hochgradiger Leucopenie fand sich pathologisch-anatomisch neben septischen Organbefunden ein Schwund des myeloischen Gewebes im Mark, aber mit der Besonderheit, dass an seine Stelle ein infiltrierendes Gewebe der frühesten Vorstufen, der Myeloblasten, getreten war im Verein mit lymphadenoidem Gewebe, ohne dass dies aber infiltrierendes Wachstum angenommen hatte. Dieselben myeloblastischen Metaplasien fanden sich in Milz, Lymphdrüsen, Leber; die lymphadenoiden zum Teil in der Milz. Es besteht also hier zwischen Blut- und Organbefund eine gewisse Differenz. Dem hochgradigen Zellmangel des Blutes an weissen und roten Zellen entsprach im Organbefund nur ein Schwund in der Richtung der myeloiden Zellen, während der Erythrocytenbildungsapparat intakt war. Diese Schwierigkeiten der Deutung dieses Blutbefundes aus dem Gewebsbefunde versucht Herz zu beseitigen, indem er für die hochgradige Blutanaemie bei intaktem Erythrocytenapparat einen Untergang nicht in den Bildungsstätten, sondern im strömenden Blut annimmt, und zwar auf Grund der Erfahrung bei schweren septischen Prozessen und besonders eines Grawitz'schen Falles von acutester septischer Infektion mit enormer Haemolyse, infolge deren in kurzer Zeit 90% aller roten Blutkörperchen zu Grunde gingen, und ferner wegen des Befundes an Normoblasten im Blut und Mark, welches also noch

erythroregeneratorisch tätig war. Hinsichtlich des Leucocytenbefundes klärt er die Differenz im Blut- und Organbefund damit, dass er zunächst einen Schwund des Granulocytenapparates unter dem Einfluss der septischen Infektion annimmt, worauf sich nach anfänglicher Anpassung durch folgende Überkompensation eine excessive Neubildung und Hyperplasie entwickelte, die nach dem Myeloblastentypus verlief mit gleichartigen Metaplasien in den übrigen Organen. Im Zusammenhang mit diesem Fall bringt Herz einen zweiten, bei dem sich im Anschluss an eine Zehenverletzung eine Sepsis entwickelte, die unter geringer Drüsenschwellung foudroyant verlief. Auch hier fand sich im Knochenmark Fettmark und ein hochgradiger Schwund der normalen neutrophilen Leucocyten, sowie der neutrophilen und eosinophilen Myelocyten, während die noch vorhandenen spärlichen weissen Zellen z. T. die Charaktere der Myeloblasten, z. T. der kleinen Lymphocyten zeigten. Die Myeloblasten fanden sich in grosser Zahl in Milz- und Lymphdrüsen und hatten hier infiltrierende Wucherung angenommen. Diesem Befunde entsprach der Blutbefund, der hochgradige Verminderung der neutrophilen Leucocyten bis auf 7% bei mässiger Erhöhung der Leucocytenzahl zeigte, auf Kosten der unreifen Myeloidzellen, die 88% ausmachten. Beide Fälle werden von Herz als acute Leucaemien aufgefasst — acute Myelosen aleucaemischen bezw. subleucaemischen Verlaufs — und sie haben das Besondere, dass im Gegensatz zu den Leucaemien mit üblichem Befund bei ihnen das Knochenmark sich reaktionslos verhielt, wie es schon

Butterfield u. a. in einigen Fällen gezeigt hatten. Im Verein mit den obigen Fällen fand sich also bei diesen Fällen Fettmark und ein Schwund der Granulocyten, jedoch nicht wie bei dem Türk'schen als reine Atrophie des myeloiden Gewebes, sondern mit der Besonderheit, dass hier ein myeloid-hyperplastisches Gewebe im Spiel war und zwar in den anderen blutbereitenden Organen aufgetreten war als biologische Reaktion und Compensationsvorrichtung, wenn auch minderwertig für das zu Grunde gegangene Markgewebe. Damit bekommt die Betrachtungsweise eine ganz andere Richtung, das Bild gewinnt den Charakter eines primär leucaemischen und zwar einer Leucaemie ohne leucaemischen Blutbefund. Analog derartigen Fällen liegen nun aber auch Beobachtungen vor, die ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, ähnlichen Blutbefund mit Schwund der weissen und roten Zellen im Blut, aber mit dem Unterschied, dass an Stelle des myeloid-hyperplastischen Gewebes ein lymphadenoid-hyperplastisches sich entwickelt hat.

In diese Gruppe von lymphadenoid-hyperplastischer Umwandlung gehört der bekannte Fall von Senator, den er unter „Lymphadenoide und aplastische Veränderungen des Knochenmarks" bekannt gegeben hat. Er zeigt mit den bisher beschriebenen und dem unsrigen im Verlauf und Blutbefund die grösste Ähnlichkeit. Auch hier ist der Schwund der neutrophilen Zellart sehr hochgradig. Die Anaemie war eine so schwere und deckte sich wegen des vollkommenen Mangels regeneratorischer Erscheinungen so vollkommen mit dem damals gerade

bekannten Bilde des Ehrlich'schen Falles von aplastischer Anaemie, dass auch Senator in Erinnerung an diesen dieselbe Diagnose stellte, jedoch durch die Autopsie belehrt wurde, dass auch noch andere Veränderungen der blutbereitenden Organe diesen Blutbefund erzeugen können. Senators Fall verhielt sich folgendermassen:

13jähriges Mädchen, litt seit drei Monaten an allgemeinen Schwächegefühlen, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme. Sie zeigt bei der Aufnahme starke Blässe des Gesichts und der Schleimhäute mit gelblicher Verfärbung, grosse Kraftlosigkeit und vorgeschrittene Abmagerung. Drüsenschwellungen sind nicht vorhanden. Innere Organe normal, Leber und Milz sind nicht vergrössert. Über dem Herzen ein systolisches Geräusch. Puls ist sehr beschleunigt und weich. Es bestehen retinale Blutungen. Druck auf das Brustbein ist schmerzhaft. Blutuntersuchung ergiebt: Blässe der Blutprobe. Hb. (nach Gowers) 8—10%. Erythrocyten 1040000. Leucocyten 8000. Die Erythrocyten zeigen ausser Poikilocytose nichts Auffallendes, insbesondere sind keine kernhaltigen zu finden. Die weissen Blutzellen bestehen fast nur aus Lymphocyten, polymorphkernige neutrophile Zellen sind nur ganz vereinzelt zu finden, eosinophile Zellen sind nicht vorhanden. Harn ist frei. Temperatursteigerungen bis 39,5. Unter zunehmender Cachexie, Benommenheit, Delirien und Herzschwäche tritt am 4. Tag des klinischen Aufenthalts der Tod ein. Die ante exitum vorgenommene Blutuntersuchung ergiebt: Erythrocyten 970000, Leucocyten 8700. Es besteht Poikilocytose, sonst nichts Auffallendes an den Roten; keine kernhaltigen. Die vorhandenen weissen Zellen sind Lymphocyten.

Die Sektion ergab: Starke allgemeine Anaemie. Subpericardiale Blutungen. Fettige Degeneration des Herzens und der Nieren. Chronische Mandelentzündung. Milztumor. Blutungen im Nierenbecken. Kareficierende haemorrhagische Periostitis des Schädeldaches. Oberschenkel, Sternum und Rippen zeigen rotes Mark. In Abstrichen

finden sich nur Lymphocyten, keine multinucleäre Leucocyten, keine eosinophile Zellen, sehr wenig Fettzellen; keine Normo- und Megaloblasten. Querschnitte zeigen neben den durch Ausfall der Fettzellen verursachten Lücken ein faseriges reticuläres Gewebe, in dem fast nur einkernige Leucocyten, vereinzelt ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen und eine eosinophile Zelle zu finden sind; die wenigen Erythroblasten sind von verschiedener Grösse. Die Lymphocytenanhäufungen sind am stärksten um die Gefässe herum.

In ihrem klinischen Bilde imponierte also die Erkrankung als schwere Anaemie, zeigte im Organbefund aber eine lymphadenoide Umwandlung des Markes nach Art der lymphatischen Leucaemien und musste daher als Leucamie ohne leucaemischen Blutbefund, also als Pseudoleucaemie angesprochen werden, und zwar medullären Sitzes, da die lymphadenoide Umwandlung im Mark zu einer Verdrängung der übrigen Bestandteile, besonders des Myeloidgewebes geführt hatte, die im Blutbild in dem Schwund der neutrophilen Zellen zum Ausdruck kam. Ausser den hierher gehörigen Fällen von Litten, Runeberg, Nothnagel, Baumgarten, v. Domarus, Pappenheim, Rubinstein u. a. sind von Laissle unter „Schwere Anaemien mit atypischem Befund“ für unsere Betrachtungsweise so interessante Bilder bekannt geworden, dass ich zwei von ihnen hier anschliessen möchte und zwar deshalb, weil auch hier im Vordergrunde die Anaemie steht und durch die hohen Werte frappiert, während dem Organbefund nach das Bild sich als leucaemisches dokumentiert.

Der erste Fall betrifft einen 16jährigen Jungen, der vor zwei Wochen mit allgemeinen Schwächeerscheinungen,

Schwindel, Erbrechen, Blutflecken an den Beinen erkrankte. Er zeigte grosse Blässe, Blutextravasate, Netzhautblutungen, systolisches Geräusch über der Mitralis. Die Milz reichte bis zum Rippenbogen; Drüsenschwellungen waren nicht vorhanden. Der Verlauf war rapid. Es trat Bluterbrechen ein, Ausdehnung der Petechien über den ganzen Körper, hohe Temperaturen, Cachexie; unter zunehmender Neigung zu Blutungen, Benommenheit trat 15 Tage nach der Aufnahme der Exitus ein. — Der Blutbefund war folgender: Hb. fiel von 40% auf 10%, die Erythrocyten von 1530000 auf 760000. Leucocyten waren um 3300, darunter 16—29%, Neutrophile, 84—71% Lymphocyten; keine Eosinophile, keine Myeloblasten oder Myelocyten. Die Roten zeigten geringe Poikilocytose, keine Normoblasten, keine Megaloblasten. Die Sektion ergab: starke allgemeine Anaemie; keine Drüsenvergrösserungen. Zahlreiche Ekchymosen der inneren Organe. Knochenmark von blasser, rötlicher Farbe. — Mikroskopisch fand sich: In der Leber keine Haemosiderose, interstitiell kleine Lymphocytenherde. Die Milz zeigte in den Follikeln kleine und grosse Lymphocyten, in der Pulpa grosse Zellen mit verschiedenen Kernformen. Das Knochenmark bot eine auffallende Armut an zelligen Elementen jeder Art, Hauptbestandteil waren Häufchen von Lymphocythen. Nur vereinzelt fanden sich Normoblasten, Myeloblasten und Myelocyten.

Der Fall bot also klinisch das Bild einer haemorrhagischen Diathese mit einem Blutbefund, der arm war an Erythrocyten und an Granulocyten, Jugendformen aber nicht aufwies. Dem Organbefund nach stand man vor der Frage, handelt es sich um eine primäre Aplasie des Knochenmarks bei beginnender perniciöser Anaemie, oder um eine secundäre schwere Aplasie bei beginnender primärer lymphadenoider Umwandlung des Marks. Während in diesem Fall die Beantwortung schwer war, der Organbefund in der geringen Ausbildung eines praegnanten Befundes nicht

eindeutig war, bot der andere Fall klarere Verhältnisse und lässt die Frage vielleicht zur Lösung gelangen.

Ein 18jähriger Mann zeigt seit 1/4 Jahr Abnahme seiner Arbeitskraft, Schwächegefühle, Kopfschmerzen, Nasenbluten und wird im Anschluss an eine Angina 3 Wochen vor der Aufnahme ernstlich krank. Er ist blass, benommen. In den Achselhöhlen finden sich leicht vergrösserte Drüsen, sowie Vergrösserung der Leber um zwei Querfinger, Milzvergrösserung bis zum Rippenbogen. Knochen sind nicht druckempfindlich. Über dem ganzen Herzen besteht ein systolisches Geräusch. Unter hohem Fieber, Somnolenz tritt infolge Verblutung durch unstillbares Nasenbluten der Tod ein. Der Blutbefund war: Hb 30%. Erythrocyten 1010000. Leucocyten 5800, darunter polymorphkernige Neutrophile 1%, Lymphocyten 99%. Die Roten zeigten keine nennenswerte Poikilocytose, weder Normoblasten, noch Megaloblasten, noch Myelocyten oder Myeloblasten.

Die Sektion ergab: Blutungen in inneren Organen. Milz blass, Follikel deutlich, Pulpa hellbraunrot. Leber zeigt deutliche acinöse Zeichnung. Knochenmark von Sternum und Femur dunkelrot. Microskopisch: In der Milz sind die Follikel vergrössert, bestehen aus Lymphocyten, die sich in der Pulpa verlieren, also ein Bild einer beginnenden lymphadenoiden Hyperplasie, ohne das Bild der typischen Leucaemiemilz zu zeigen. In der Leber keine Haemosiderosis, periportal geringe Rundzellenansammlung, aber ohne Knotenbildung. Das Knochenmark zeigt eine diffuse lymphadenoide Hyperplasie (im patholog. Institut sichergestellt).

Der Fall zeigt also klinisch das ausgesprochene Bild einer schweren Anaemie mit einem Blutbild, das eine hochgradige Verminderung der Roten ohne Regenerationssymptome, einen nahezu vollständigen Schwund der Granulocyten, eine hohe relative Lymphocytose zeigt, und dies auf Grund eines Knochenmarksbefundes, der eine eindeutige lymphadenoide Hyperplasie darstellt. Dieser lymph-

adenoide Befund ist bemerkenswert genug, der Deutung des Falles eine andere und bestimmte Richtung zu geben. Er lässt die Annahme einer aplastischen Anaemie mit secundärer lymphadenoider Umwandlung zurücktreten und verlangt die Anerkennung einer beginnenden primären lymphatischen Leucaemie aleucaemischen Verlaufs, allerdings mit der Besonderheit eines rein medullären Sitzes bei fehlender Drüsen- und nur angedeuteter Milzbeteiligung. Diese Deutung des Falles wird gestützt durch die Kenntnis bekannter ähnlicher Fälle chronischen Verlaufs und Beobachtungen von Übergängen aleucaemischer Bilder in leucaemische (Litten, Körmöczi, Dennig, Waldstein, Immermann, G. Lazàrus). Wir haben also in diesem Fall eine aleucaemische Lymphadenosis acuten Verlaufs rein medullären Sitzes mit dem Nebenbefund einer secundären aplastischen Anaemie.

Wenn wir die hier erwähnten Fälle kurz überblicken, so bieten sie in vielen Punkten grosse Übereinstimmung: es sind Krankheitsbilder, die unter dem Bilde einer acuten Infektionserkrankung foudroyant verlaufen, mit hohem Fieber, grosser Prostation, ulcerösen Mundaffektionen, haemorrhagischer Diathese, zum Teil schwerer Anaemie, zunehmender Kachexie; dabei bestehen teilweise geringe Drüsenschwellungen, Milzvergrösserungen und Schmerzhaftigkeit der Knochen. Allen gemeinsam ist ein sehr auffälliger Blutbefund: es besteht ein hochgradiger Zellschwund, und zwar in einigen Fällen ein isolierter Ausfall der neutrophilen Reihe der weissen Blutkörperchen, in den anderen eine hochgradige Verminderung sämtlicher Form-

bestandteile mit der Besonderheit, dass alle Zeichen jugendlicher unreifer Formbildung fehlen. So sehr sich die Krankheitsbilder äusserlich ähnlich sehen und mehrere Blutbefunde sich sogar vollkommen decken, so liegen doch patholog.-anatomisch Organveränderungen zu Grunde, die im einzelnen erhebliche Differenzen aufweisen. Es entspricht zwar in dem Türk'schen Falle dem Ausfall der Neutrophilen im Blut ein umschriebener Schwund der Granulocyten im Mark, in allen anderen jedoch, besonders in den unter dem Bilde einer aplastischen Anaemie verlaufenden finden sich entgegen den zu erwartenden Organveränderungen beträchtliche Abweichungen, die im ersten Augenblick überraschen. So liegt dem gleichen Blutbefunde einmal eine reine Markatrophie, reaktionsloses Fettmark, ein andermal leucaemisch-hyperplastisch verändertes Mark zu Grunde, in anderen Fällen wieder Mark mit eben beginnender hyperplastischer Veränderung und extramedullären Metaplasien in den übrigen blutbereitenden Organen, teils myeloider teils lymphadenoider Natur. Unter diesen Befunden ergibt sich nun die interessante Tatsache einer gewissen graduellen Abstufung in der Ausbildung bestimmter Organveränderungen. Es lässt sich in diesen wenigen Fällen, noch besser unter Berücksichtigung der zahlreichen in der Literatur bekannten Mitteilungen mühelos eine sich ergänzende Reihe aufstellen, die die Entwicklung des lymphadenoiden Gewebes zeigen, und zwar von der ersten lymphocytären Reaktion bis zur hochgradigen lymphadenoid-hyperplastischen Umwandlung. In dem Türk'schen Falle wird die Anwesenheit der Lym-

phocyten ledig als eine Ausfüllung der durch den Schwund der Granulocyten hervorgerufenen Lücken geschildert, ohne infiltrierenden Charakter. In den erwähnten Fällen und vielen anderen der Literatur von aplastischer Anaemie findet sich fast regelmässig eine Einlagerung von Lymphocyten, teils einzeln, teils in kleinen Gruppen, in den Rippen und im Sternum als einzig vorhandene Zellen an Stelle der geschwundenen ortseigenen Zellen. Neben diesen zerstreuten Einlagerungen sind bei derselben Erkrankung sogar Knötchenbildungen beobachtet worden, ganz nach Art und Charakter der Lymphomknötchen, wie in den Fällen von Ziegler. Ferner sind bei der perniciösen Anaemie Lymphocyten als regelmässige Befunde bekannt, auch hier sowohl als einzelne Einlagerungen als auch bis zur Entwicklung von lymphadenoiden Knötchen. Diese Steigerung lymphadenoider Umwandlung findet ihren höchsten Grad in den Fällen von Senator, Rubinstein, Laissle u. a., in denen das normale Mark vollkommen durch lymphadenoides ersetzt ist. Es lässt sich also eine Reihe von Fällen gruppieren, die das interessante Bild einer aufsteigenden Entwicklung von lymphadenoidem Gewebe zeigen, und zwar nimmt diese ihren Anfang bei den schweren Anaemien, und erreicht den Höhepunkt in den Leucaemien. Man könnte vielleicht auch sagen, am Beginn der Reihe steht eine Anaemie mit lymphocytärer Reaktion, am Ende eine Leucaemie mit anaemischer Reaktion. Diese Verhältnisse nehmen noch mehr an Deutlichkeit zu, wenn wir uns auf die Beobachtungen der weiteren Literatur beziehen. Nehmen wir einerseits

die perniciöse Anaemie an, so hat sie Nebenbefunde sowohl myeloider als auch lymphatischer Art, und zwar teils als einfache lymphocytotische Processe, teils als leucaemische Wucherungsprozesse, letztere dann, wenn es sich um offensichtliche Erscheinungen wie grossen Milztumor handelt. In diesen Fällen wird die leucaemisch-myeloide Beteiligung durch das Auftreten von ungranulierten Markzellen im Blut nahegelegt, denen dann im Mark Wucherungsprozesse der gleichen Zellen wie bei Leucaemie, besonders den acuten, entsprechen. (Fälle von Rivet, Meier und Heinecke, Hitschmann und Lehndorff, Elfer, Masing). In ähnlicher Weise tritt die leucaemisch-lymphatische Beteiligung in anderen Fällen perniciöser Anaemie hervor, und hier vielleicht noch stärker, und äussert sich in den oben geschriebenen Fällen vom Auftreten einzelner Lymphocyten bis zu völliger Markumwandlung. Am ausgesprochensten zeigt sich die Verbindung mit der Leucaemie in den Fällen von aplastischer Anaemie, einer Unter- und Nebenform der perniciösen Anaemie, wie wir es oben gesehen haben. Die lymphatische Beteiligung braucht aber hier nicht nur das Mark zu betreffen, sondern äussert sich auch in anderen Organen, wie in der Milz, in den Nacken- und Inguinaldrüsen bei Ziegler, in den Follikeln des Darms in den Fällen von Ostreich und Strauss. Damit ergeben sich in der erwähnten Reihe von Seiten der Anaemie deutliche Bindeglieder mit starker Anlehnung an echte leucaemische Processe. Ja es werden sogar Fälle erwähnt, die zuerst vollkommen als Anaemie impo-

nierten, sich aber später als Leucaemie entwickelten, sodass man von Übergängen von perniciöser Anaemie in Leucaemie redete. (Körmöczi, Litten, Waldstein). Auf der anderen Seite sind Leucaemien bekannt, die mit bedeutender Anaemie und einer schweren Schädigung des Markes nach Art und Befund der perniciösen Anaemie und Leucaemie verliefen. (Luce, Hirschfeld, Mattirolo). Wir haben demnach ganz offensichtliche Bindeglieder in der Reihe Anaemie-Leucaemie, und es scheint fast, als ob sich zwischen Anaemie und Leucaemie kaum eine Grenze ziehen liesse. Diese Mischung beider Befunde wird noch besonders deutlich in denjenigen Fällen, in denen sich ein Blutbild findet, das die Zeichen der perniciösen Anaemie mit denen der Leucaemie verbindet, wobei die letztere sich nur qualitativ nicht quantitativ leucaemisch verhält. Das sind die Fälle von sog. Leucanaemie, von denen wir eine myeloide und eine lymphatische unterscheiden könnten, je nach der Art der Umwandlung der blutbereitenden Organe. Wenn wir nach den heutigen Anschauungen auch den Begriff der Leucanaemie als eigene Krankheitsform fallen lassen und ihn als blosses Symptom anerkennen müssen, so bleibt er doch als Ausdruck geschädigter Erythropoese und Myelopoese, und kommt als solches verschiedenen Erkrankungen zu, besonders aber denen mit Schädigung des Markes verlaufenden, also schweren Anaemien und Leucaemien. Diese Vereinigung eines anaemischen und leucaemischen Befundes bestätigt auf das deutlichste die innigen Beziehungen zwischen Anaemie und Leucaemie, und, obwohl

Anaemie und Leucaemie ihrem Wesen nach ganz differente Erkrankungen sind, so bestehen doch zwischen ihnen, besonders den aplastischen Formen der perniciösen Anaemie und den acuten Leucaemien mit aplastischem Knochenmark hinsichtlich der histologischen Knochenmarksbefunde ganz offensichtliche Beziehungen.

Versuche, diese Beziehungen, sowie die Variation der Einzelbefunde zu klären, sind bisher von geringem Erfolg gewesen. Bei solcher Breite der Erscheinungen kann actiologisch von einer spezifischen Schädlichkeit nicht die Rede sein. Es ist allerdings auffallend, dass, diesen Erkrankungen voraufgehend, sich häufig septische Prozesse vorfinden, so septische Anginen, Wunden mit septischen Eingangspforten, wie in den Fällen Türk, Herz u. a. Wenn Versuche zur experimentellen Erzeugung dieser Affektionen auch bisher missglückten, so ist doch der Erfolg Hirschfelds bemerkenswert, der mit Hilfe von abgeschwächtem Typhustoxin in einer Reihe von Fällen an Kaninchen eine hochgradige Atrophie des Knochenmarks erzielen konnte. Ähnliche Befunde mit Markverödung erreichte auf toxischem Wege Isaac und Möckel durch Blutgifte wie Saponin. Andere toxische Ursachen finden sich in der Botriocephalusanaemie mit aplastischem Mark im Fall Kranz, ferner in der Laugenvergiftung von Engel, der Sublimatvergiftung von Lipowski, der Endometritis gangraenosa von Engel, der puerperalen Sepsis von Ricca Barberis. Auch bei künstlicher Unterhaltung von Polyglobulie, mittels fortgesetzter Blutinjektion in die Vene fand Hesse Markatrophie, dgl. erzielten

auf entgegengesetztem Wege Blumenthal und Morawitz durch andauernde bis zur Erschöpfung fortgesetzte Blutentziehungen Knochenmarksveränderungen, die unseren Fällen von aplastischer Anaemie sehr ähnlich sahen und in hochgradiger Atrophie des Erythrocyten- und Granulocytensystems bestanden mit Auftreten von lymphoiden Zellen — Lymphocyten oder Myeloblasten. Blumenthal und Morawitz taten dies auf Grund der Tatsache, dass man auch voraufgehende schwere Blutungen für die Markaffektion verantwortlich machte (Ehrlich, Hirschfeld, Blumenthal,) ein Befund, der wohl nicht als Ursache, sondern als erstes Symptom der durch die Markaffektion bedingten haemorrhagischen Diathese anzusehen ist. Die Ursachen für die Erzeugung unserer Markbefunde sind also ziemlich viel- und verschiedenartig, immerhin überwiegen in klinischen Befunden die septischen Auslösungen. Da septische Affektionen nun aber relativ selten diese Knochenmarksveränderungen im Gefolge haben, erscheint es wahrscheinlich, dass ein bakterielles Agens als Ursache nicht allein bestehen kann, ausserdem deutet die Vielgestaltigkeit der Bilder darauf hin, dass es sich um unterstützende Momente, um einen Complex von Bedingungen handeln muss, die in bestimmter Gruppierung diese Variation der Erscheinungen bedingen. Türk nahm schon für den isolierten Granulocytenausfall als Hilfsmoment eine Hypoplasie oder Verkümmerung des myeloiden Systems an, dessen Leistung sich unter dem Einfluss der schweren Infektion bald erschöpft habe und deshalb zu der üblichen Leucocytose unfähig gewesen sei. In ähn-

licher Weise spricht Helly von einer primären Insuffizienz des Knochenmarks. Herz denkt auf Grund seiner Fälle neben einer funktionellen Minderwertigkeit des Markes an individuelle Differenzen der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks, und zwar im Hinblick auf die Experimente von Blumenthal und Morawitz, die an jungen, noch unerwachsenen Tieren eine grössere Fähigkeit der Blutregeneration sahen, als an älteren, wobei auch diese wieder Unterschiede erkennen liessen. Diese Momente reichen aber bei weitem nicht aus, die verschiedenen Bilder zu erklären. Es lässt sich für ihr Zustandekommen bis jetzt nur sagen: die erythroblastisch-myeloische Reaktion kann einmal versagen, wenn die Einwirkung septischer Prozesse vorliegt und zwar in Fällen sehr grosser Acuität, in denen die Zeit zur Umwandlung fehlt, oder die Giftwirkung eine so intensive ist, dass eine toxisch bedingte funktionelle Paralyse eintritt, die eine Erholung des Markes nicht zulässt und infolgedessen es zur Atrophie kommen lässt; ferner kann in länger verlaufenden Fällen, in denen die Reaktion wohl vorhanden gewesen ist, das weiter wirkende Agens im Laufe der Zeit die regeneratorische Tätigkeit soweit hemmen, dass schliesslich Erschöpfung eintritt; neben diesen äusserlichen Faktoren muss man innere annehmen, die in der Reaktionsfähigkeit des Gewebes zum Ausdruck kommen, wie individuelle Widerstandskraft, Reservekräfte, dann vor allem jene feinen biologischen Mechanismen, die die Regeneration regulieren und die wir garnicht im einzelnen übersehen können. Wenn man für die schweren

Anaemie diese Momente als wirksam annimmt, vor allem die Auslösung durch septische Prozesse, so haben sich für die Leucaemie derartige Prozesse noch nicht so sicher erwiesen. Es gibt eine grosse Reihe von Leucaemien, für die anamnestisch nichts Aetiologisches zu eruieren ist. Dass hier aber auch derartige Prozesse wirksam sein können, sieht man an den graduellen Reaktionen des Markes, dass einfache Reizungserscheinungen durch fortschreitende Markumwandlung in leucaemische Befunde übergehen. Schon die Befunde bei Infektionserkrankungen deuten darauf hin. So ist das Auftreten von Myelocyten gefunden worden bei Pneumonie, Typhus, Malária, Variola, Scarlatina, Erysipel. Extramedulläre Metaplasien fanden sich in Lymphdrüsen u. Milz, bei Pneumonie, Scarlatina, Variola, Diphtherie, Staphylo- und Streptococceninfektionen. Nun sind aber bei Leucaemie positive bakteriologische Befunde erhoben worden und die Leucaemie, die als Sepsis verlief, ist als acute Infektionserkrankung angesehen worden, wie in den Fällen von Erb jun. und Eppenheim. Diese Beobachtungen sind natürlich nicht eindeutig, da die Literatur viele Fälle von Leucaemie kennt, bei denen im Endstadium ein accidenteller Infekt ein acutes Ende auszulösen pflegte. Einwandsfrei erscheint eigentlich nur der Fall von Ziegler und Jochmann, bei denen eine anscheinend primäre Infektion zuerst eine polymorphkernige Leucocytose von 18200 hervorrief, die in 24 Stunden in ein myeloisches Blutbild von 240000 Leucocyten überging. Wenn wir diese Prozesse jenen obigen gegenüberstellen, so ist anzunehmen, dass bei allen diesen Fällen das bakterielle Agens sicher nicht allein wirksam ist, sondern es müssen noch Hilfsmomente mitspielen, die der Um-

wandlung des Markes zur Hyperplasie den Boden vorbereiten und je nach der Constellation der Bedingungen jene Mannigfaltigkeit der Befunde in den verschiedenen Organen mit ihren Beziehungen zu einander erzeugen. So erscheint jeder Fall als das Reaktionsprodukt eines wirksamen Agens auf die gesamte Breite des blutbereitenden Gewebes, das je nach Art seiner biologischen Reaktionsfähigkeit und der Gruppierung bestimmter Bedingungen diese oder jene Erkrankung der Blutorgane mit seinen variablen Nebenbefunden entstehen lässt.

Nachdem wir in den obigen Fällen eine Reihe von Krankheitsbildern kennen gelernt haben, die sich durch eine auffallend hochgradige Leucopenie auszeichneten und dabei im Organbefunde zum Teil sehr differente Veränderungen aufwiesen, sowie nach den Erörterungen über die Beziehungen zwischen aplastischer Anaemie und Leucaemie in ihrem Verhältnis zu septischen Erkrankungen, ist es angezeigt zu erfahren, wie sich unser Fall pathologisch-anatomisch verhielt, welche Organveränderungen dem leucopenischen Blutbefunde zu Grunde lagen und welche Stellung ihm in der Reihe der Bluterkrankungen zukommt. Die von Herrn Professor Dr. Schridde 24 Stunden p. m. ausgeführte Sektion ergab:

Beträchtliche allgemeine Abmagerung; starke Blässe der Körperdecken. Keine auffallende Drüsenschwellungen bis auf einige kleine Pakete in den Leistenbeugen und den Achselhöhlen mit Einzeldrüsen von Erbsen- und Bohnengrösse.

Die Zunge füllt die Wundöffnung aus, ist stark vergrössert und schmierig belegt. Am linken Rande und an der Spitze finden sich unregelmässige schmutzig gelb-

grüne Flecke. Auf dem Durchschnitt sieht man starkes Oedem und kleine Blutungen. Mundboden, Zahnfleisch, sowie Tonsillen zeigen ausgedehnten gangränösen Zerfall.

In der Trachealschleimhaut finden sich kleine septische Blutungen. Die linke Lunge zeigt am Oberlappen leichten fibrinösen Belag und kleine graue Knötchen. Der Unterlappen fühlt sich fest an; auf dem Durchschnitt ist mehr als die Hälfte von pneumonischen Herdchen eingenommen, in denen sich kleine grünliche Gangränmassen befinden. Daneben finden sich im lufthaltigen Gewebe kleine rötliche Herde. Pleura der rechten Lunge ist mit frischem fibrinösen Belag versehen. Der rechte Oberlappen enthält zwei kleine pneumonische Herde mit beginnendem gangränösen Zerfall, der Unterlappen etwas grössere zerstreute pneumonische Herde mit zentralem gangraenösen Zerfall. Bronchien zeigen mässig gerötete Schleimhaut.

Herz ist von normaler Grösse, Muskulatur des linken Ventrikels kräftig entwickelt. Alle Klappen sind zart und intakt. Muskelschnitt: o. B. Endocard frei von Blutungen. Im Herzbeutel 55 cbcm hell serösen Inhalts.

Nebennieren: o. B.

Nieren sind deutlich vergrössert. An der Oberfläche, besonders an den oberen Polen viele kleine Blutungen. Rinde gleichmässig grau mit roten Streifen, Glomeruli mässig vorspringend. Im Nierenbecken kleine Blutungen.

Blase, Schleimhaut blass.

Prostata: o. B.

Pancreas: o. B.

Leber: o. B.

Magen enthält flüssigen rötlichen Speisebrei, Schleimhaut zeigt zahlreiche Blutungen. Der Darm zeigt keine Follikelschwellungen.

Milz, 240 gr, mittelweich. Oberfläche normal. Auf dem Durchschnitt von normaler Farbe und ohne auffallende Veränderungen.

Von den Drüsen finden sich links axillar Packete von 10 : 7 : 2 cm, die einzelnen Drüsen von Erbsen- bis Taubeneigrösse; rechts 9 : 5 $^1/_2$: 2 cm, die einzelnen von gleicher Grösse. Inguinal zeigen die Drüsen die gleichen Verhältnisse. Ileosacral sind sie in Fäulnis übergegangen.

Zu beiden Seiten der Trachea finden sich Packete von 6:4:2 cm. Cervical sind einige Drüsen von unbedeutender Grösse vorhanden. Cardial sind sie bohnengross, ebenso längs der Aorta und im Mesenterium. Die Drüsen sind durchweg derb, die kleineren etwas fester. Die axillaren links zeigen auf dem Durchschnitt Züge und Flecke von weisslicher Farbe, daneben rötliches Gewebe. diejenigen rechts sind von mehr gleichmässig grauroter Beschaffenheit. Die kleineren haben normale Milzfarbe. Die inguinalen sind gleichmässig graurot. Die trachealen sind meist von bräunlich roter Farbe und von weissen Zügen und Flecken durchsetzt. Die cardialen und die längs der Aorta sind von rötlicher Farbe. Der ganze Prozess ist stets auf die Drüsen beschränkt, greift nirgends auf die Umgebung über.

Knochenmark, das der Rippen und des Sternum dunkelrot; das des Femur ungleichmässig rötlich bis graugelblich, an Masse etwas reduziert.

Die microskopische Untersuchung ergab: In den Tonsillen und der Zunge gangränöse Herde. In der Lunge kleine Gangränherde mit grossen Massen von Bakterien und umgebender fibrinöser Pneumonie. Keine lymphadenotische Infiltrate.

Herz: o. B.

Leber: im periportalen Gewebe kleine Anhäufungen von Lymphocyten; keine typische lymphadenotische Infiltrate.

Darm: Keine Hyperplasie der Follikel.

Niere: septisch-haemorrhagische Herde; in den Glomeruskapseln reichlich Eiweiss. Keine lymphatischen Infiltrate.

Milz: das lymphatische Gewebe der Follikel ist nur sehr gering entwickelt; die Lymphscheiden an den Trabekeln sind sehr schmal und sehr locker. Induration der Pulpa. Die Endothelien der Sinus sehr hoch, sodass die Sinus wie Drüsen aussehen. Keine lymphadenoide Hyperplasie.

Lymphdrüsen zeigen durchweg ein diffuses lymphadenotisch-leucaemisches Gewebe, das keine Knötchen erkennen lässt. In einigen Halslymphdrüsen ausserdem starker Sinuskatarrh.

Das Knochenmark besteht aus reichlichen Fettzellen und einem weitverbreiteten gall-

artigen Bindegewebe. Was man ausserdem sieht, sind eigentlich nur kleine Herde oder vereinzelte Exemplare von Erythrocyten. Myelocyten sind kaum anzutreffen. Hie und da liegen vereinzelte Myeloblasten. Leucocyten sind in den Schnitten nicht vorhanden; auch keine Riesenzellen. Im Mark der Rippen und der langen Röhrenknochen finden sich dieselben Verhältnisse, nur dass in letzteren der Zellschwund und Mangel an Jugendformen noch ausgesprochener ist.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Aleucaemische Lymphadenose aller Lymphdrüsen. Aplasie des erythropoethischen Systems. Totale Atrophie des leucopoetischen Systems. Beginnende Atrophie der Milz. Terminale Sepsis mit embolischen Herden in inneren Organen.

Auf Grund des Sektionsergebnisses liegt bei unserem Fall ein doppelter Befund vor: einmal eine allgemeine Lymphadenose der Drüsen, dann eine hochgradige Aplasie des Knochenmarkes. Nehmen wir die extreme Leucopenie zu Lebzeiten hinzu, so ist die Ähnlichkeit mit den obigen Fällen eine sehr grosse. Welche Beziehungen nun unser Fall zu den früheren hat und welche Stellung er einnimmt, hängt mit der Frage zusammen: Welcher von beiden Organbefunden ist der primäre? Unter den obigen Fällen lag im Türkschen eine isolierte Granulocytenaplasie, in den anderen Fällen eine allgemeine Markatrophie vor, die teils extra- teils intramedullär eine lymphadenoide Metaplasie mit graduellen Steigerungen aufwiesen. Letztere nahmen im Fall Laissle solch hohen Grad an, dass sie als medulläre Lymphadenosen zu deuten waren. Ziehen wir unseren Fall in Frage,

so würde er nach der bisherigen Betrachtungsweise dem Blut- und Organbefund zufolge dem letzteren Fall anzugliedern sein; er stimmt mit ihm hinsichtlich des absoluten Schwundes der Neutrophilen und der reinen Lymphocytose vollkommen überein und weist wie jener einen lymphadenotischen Organbefund auf. Doch diese lymphadenotische Hyperplasie — und das ist der springende Punkt — liegt nicht im Mark, sondern in den Drüsen. Und damit ist der Beurteilung des Falles eine ganz andere Richtung gegeben. Nicht die Aplasie ist das primäre, sondern nur eine secundäre Erscheinung einer primären Lymphadenose. Und dies auf Grund des allgemein klinischen Bildes, des Verlaufs und der Erfahrung. Nicht die Anaemie stand im Vordergrund, sondern die allgemeine Drüsenschwellung, die die Affektion a priori als eine Lymphdrüsenerkrankung zeichnete und erst im weiteren Verlauf zu Anaemie führte. Wir haben demnach in unserem Fall eine aleucaemische Lymphadenose vor uns und zwar acuten Verlaufs, mit der Besonderheit der isolierten Beschränkung auf die Lymphdrüsen ohne Beteiligung von Milz, Mark, Darmfollikel, Leber, Niere, und dem Nebenbefund einer Atrophie des Knochenmarks und zwar einer hochgradigen des erythropoetischen Systems, einer (nahezu) absoluten des leucopoetischen Systems. Die Bedeutung des Falles liegt in der Seltenheit einer aleucaemischen Lymphadenose acuten Verlaufs, die besonderen Wert gewinnt durch die alleinige Beteiligung der Drüsen. Als isolierte Drüsen-Lymphadenose unterbricht dieser

Fall die Kette von generalisierten Lymphombildungen in Drüsen, Milz, Mark, Darm, Leber, Niere und stellt damit eine besondere Ausnahme dar. Als solche ist vom Standpunkt einer primären Lymphadenose der Markbefund theoretisch sehr interessant. Während nämlich bei allgemeiner Lymphadenose mit Markbeteiligung die Markatrophie auf Kosten der lymphadenotischen Wucherung gesetzt wird, so zeigt er, dass auch eine Markatrophie eintreten kann, wenn im Mark keine Spur einer lymphadenotischen Umwandlung vorhanden ist. Damit fällt für die Erklärung der Anaemie die bisherige Annahme der mechanischen Erdrückung des Markgewebes durch die wuchernde Hyperplasie und es erscheint vielmehr wahrscheinlich, dass die Markatrophie eine toxisch-bedingte ist, bedingt möglicherweise durch dasselbe Agens, das die Lymphdrüsen zur Hyperplasie gebracht hat, direkt oder auf dem Umwege der Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Geweben der blutbereitenden Organe, so dass unter dem Einfluss der gleichen Noxe im Mark der aplastische Reiz den hyperplastischen überwog. Die oben erörterten Beziehungen zwischen aplastischer Anaemie und Leucaemie kommen also auch in unserem Fall zum Ausdruck.

Als acute aleucaemische Lymphadenose stellt unser Fall, wie bereits gesagt, eine Affektion von ungemeiner Seltenheit dar. In der ziemlich reichlichen Literatur über „Pseudoleucaemie“ finden sich nur einige Beobachtungen acuten Verlaufs. Bei den bis noch vor einigen Jahren bestandenen Unklarheiten auf diesem Gebiet sind

die bekannten Fälle für eine exakte Bewertung kaum brauchbar, meist ist die Diagnose aus rein klinischen Gesichtspunkten gestellt, oft liegen Sektionsbefunde gar nicht vor, und wenn solche vorhanden sind, so sind dieselben, nach den Fortschritten unserer heutigen farbenanalytisch-histologischen Diagnostik beurteilt, mit so grosser Unsicherheit und Skepsis aufzunehmen, dass eigentlich nur einige wenige Fälle der letzten Jahre übrig bleiben, die als sichere aleucaemische Lymphadenosen gelten können. Wenn wir chronologisch vorgehen, so könnte man den berühmten Cohnheim'schen Fall schon hierher rechnen. Die Dauer von ca. 4 Monaten würde bei einem chronischen Leiden wie das der Leucaemie noch eben als acut aufzufassen sein. Er ist für die damalige Zeit (1865) histologisch relativ genau untersucht und enthält den Angaben nach ausreichende Kriterien, um ihn als typische aleucaemische Lymphadenose anzusprechen.

Ein 24jähriger Maschinenführer, der vor 2 Jahren Intermittens quartana durchgemacht hatte, erkrankte unter Appetitverlust, Erbrechen, Stiche in der linken Seite. Es fanden sich geringe Drüsenschwellungen, Milztumor, Anaemie, häufiges Nasenbluten. Unter zunehmender Abmagerung, Abnahme der Kräfte und Herzschwächeerscheinungen trat nach ca. 4 Monaten der Exitus ein. Das der Leucaemie stark verdächtige Krankheitsbild zeigte aber keine Vermehrung der weissen Blutzellen, sondern eine geringe Abnahme bei geringer Verminderung der roten Zellen. Bei der Sektion fanden sich Drüsenvergrösserungen, die weniger die äusseren als die inneren betrafen, und hier die mensenterialen und die retroperitonealen, die auf dem Durchschnitt ein hellgraues bis rötliches Aussehen zeigten;

die inguinalen und submaxillaren Drüsen waren in gleichem Zustand, die letzteren etwas härter. Die Follikel des Zungenrückens mässig vergrössert. Milz, 10 : 7 : 3 1/2 Zoll gross; Follikelzeichnung deutlich hellgrau. Leber, vergrössert, graurot, Zeichnung deutlich, Acini von hellgrauen Ringen umgeben. Nieren vergrössert, rotfleckig, Parenchym bunt. Nierenbecken haemorrhagisch. — Microskopisch zeigten die Drüsen und die Milz eine diffuse Hyperplasie von ungewöhnlich hohem Grad. In der Leber bestand die Ringzone aus kleinen, runden „lymphkörperchenartigen" Zellen, dichtgedrängt zwischen den Acini- und den Portalgefässen gelagert und in die Acini vordringend. In der Niere sind die Interstitien verbreitert und enthalten Züge von Lymphkörperchenzellen. Das Leichenblut ist arm an roten und weissen Zellen.

Die nächste Mitteilung stammt von Eberth aus dem Jahre 1870, und ist nur bedingt brauchbar.

Ein 9 1/2 jähriger Knabe, etwas schwächlich entwickelt, erkrankte unter Blässe, Mattigkeit, mässigem Fieber, Schmerzen in den Beinen. Es stellten sich geringe Drüsenschwellungen ein, Schwellung der Parotisgegend, Stomatitis, Ausfall der Zähne, reichliches Harnsäuresediment. Die Parotisgeschwulst wächst, die Lider werden oedemetös und zeigen Ekchymosen. Es traten Blutungen aus Nase und Mund und Patechien auf der Brust ein. Unter Katexie, Delirien am 11. Tag Exitus.

Sektion ergab: geringe Schwellung der Mesenterialdrüsen, Milz um mehr als die Hälfte vergrössert, zeigt wie die Thymus das Bild der einfachen Hyperplasie. In Leber, Niere, Mucosa des Magens finden sich zahlreiche kleine Lymphome aus dicht angehäuften Lymphkörperchen und einer feinkörnigen Zwischensubstanz. Im Blut findet sich eine auffallende Verminderung der weissen und roten Zellen.

1889 versuchte Ebstein bei Gelegenheit einer erstmaligen Zusammenstellung der Fälle acuter Leucaemie auch diese bekannt gegebenen Fälle von Pseudoleucaemie

als acute Formen zusammen zu fassen, unter Berücksichtigung eines 1884 von Falkenthal veröffentlichten und eines eigenen Falles. Falkenthals Fall verlief unter haemorrhagischer Diathese, Kachexie, Oedemen, Fieber, Milztumor, Tumoren der Milz, der Kieferdrüsen und Parotis, Anschwellungen am Nacken, auf der Brust, an den Oberschenkeln und Hoden, und führte unter Delirien, Dyspnoe, 41,5° nach 4 bis 5 Wochen zum Exitus. In Anbetracht der ungenügenden Sektionsmitteilungen, der auffallenden Art des Sitzes der als Lymphome erkannten Schwellungen bei Freisein von Drüsen, Milz und Leber, kann die Erkrankung nicht einwandsfrei verwertet werden, ebensowenig wie der beigefügte Ebsteinsche Fall, von dem weder Sektion noch Blutbefund vorliegen und nur der klinische Befund eingeschätzt ist. Der Fall betraf einen 38jährigen kräftigen Mann; dieser erkrankte ohne nachweisbare Ursache mit gastrischen Störungen, geschwürigen Mundprozessen, Kieferdrüsenschwellungen, Milztumor, Blutungen aus der Mundhöhle, aus Magen- und den Harnorganen und in der Haut und ging unter hohem Fieber, Kachexie, Oedemen, status typhosus, Delirien, im Herzkollaps nach sechswöchiger Krankheitsdauer zu Grunde.

Fälle mit derartigem Befund sind nun in der folgenden Zeit mehrfach beobachtet und veröffentlicht worden, teils als acute Pseudoleucaemien, teils unter anderem Namen. Da in fast allen Fällen der Sektionsbefund fehlt, oder aber der histologische Befund, besonders der Drüsen und des Knochenmarks, so kann von unserem heutigen

Standpunkt die Diagnose nicht mit Sicherheit aufrecht erhalten werden. In den meisten Fällen ist die Diagnose nur auf Grund des klinischen Befundes gestellt, der oft nur kurz und manchmal nur in einer Art Mitteilung besteht. Die Seltenheit der Erscheinungen, die Schwierigkeit der Deutung der auffallenden leucopenischen Blutbefunde bei Mangel von Drüsenschwellungen hat die Beobachter oft von einer Veröffentlichung zurückgehalten, die dann bei anderer Gelegenheit z. B. als Mitteilung im Vereinsbericht zu kurz und ungenau erfolgt ist. Zu diesen Fällen gehören die Beobachtungen von Menko, Rüdel, Rosenstein, Grawitz, Westphal, Mosler, Wilken, Fränkel, Rosenthal, Has, Türk, Schwarz, Holst, Sluka, Studer, Conti e Bossi. Erwähnen möchte ich von diesen Fällen die von Türk und Fränkel, insofern sie eine beträchtliche Leucopenie zeigten, 1700 resp. 600 Leucocyten im cbmm, wobei eine relative hohe Lymphocytose bestand, sodass also die absolute Zahl der Neutrophilen sehr niedrig war. Diese Verhältnisse werden noch von dem Fall Schwarz übertroffen, der die extreme Leucopenie von 600 Zellen hatte, ausschliesslich Lymphocyten, dazu völliges Fehlen der granulierten Zellen. Es handelte sich um ein 9jähriges Kind, das allem Anschein nach einen Nierenabscess gehabt hatte, dessen Eiter in die Blase perforiert war und Bakterium coli enthielt. Nach 3 Wochen erkrankte das Kind unter hohem Fieber mit Stomatitis, Zahnfleischnekrosen, submaxillaren Drüsenschwellungen und ging

acut zu Grunde. Die einige Tage vor dem Tode ausgeführte Blutuntersuchung ergab als überraschendes Resultat statt einer Vermehrung der Leucocyten eine Herabsetzung auf 600 im cbmm, und als weiteren Befund das vollständige Fehlen aller polynucleären und granulierten zelligen Elemente, sodass die noch vorhandenen Zellen ausschliesslich Lymphocyten waren. Die roten Blutkörperchen zeigten Poikilocytose, Herabsetzung auf 2 Millionen, Fehlen von kernhaltigen Zellen. Der Fall blieb leider unaufgeklärt, da eine Obduktion nicht gemacht wurde. Schwarz war geneigt, das totale Versagen der Knochenmarkskomponente auf eine Wucherung des lymphatischen Markes zurückzuführen, also eine Lymphadenose medullären Sitzes anzunehmen, hielt aber die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, dass ein ganz ungewöhnlich hoher Grad negativ-chemotaktischer Einwirkung durch Bacterium coli diesen Befund erzeugt habe, wie wir es in den früheren Fällen gesehen haben. Dieser Blutbefund erregte berechtigtes Interesse; er und die 1906 erfolgte Veröffentlichung des Türkschen Falles von „septischem Granulocytenschwund“ waren die einzigen, die einen völligen Schwund der Granulocyten im Blute zeigten, bei dem Türkschen Fall auch im Mark. Ob bei dem Türkschen Fall lediglich ein reiner Granulocytenschwund vorlag, und nicht etwa der Anfang einer Leucaemie oder Pseudoleucaemie acuten Verlaufs, ist schwer zu sagen. Man könnte infolge der acuten septischen Schädigung des Marks an eine momentane toxische Paralyse des Markes denken, das noch nicht Zeit hatte, auf den Reiz

in ausgesprochener Weise zu antworten. Jedenfalls erregen die wenigen vorhandenen grossen atypischen „Lymphocyten“ den Verdacht auf eine „latente“ lymphadenotische Leucaemie, resp. Pseudoleucaemie, oder, bei der Differenz der Meinungen über Grosslymphocyt und Myeloblast, auf eine acute Myeloblastenleucaemie.

Mit der zunehmenden Kenntnis der Fälle von chronischer „Pseudoleucaemie“ werden auch die Beobachtungen über acute Formen häufiger und vor allem sorgfältiger studiert und mitgeteilt. Aus diesen und den folgenden Jahren stammen daher die Fälle, die am meisten Beachtung verdienen. Zunächst gehört hierher noch ein Fall von Lauber aus dem Jahre 1903:

Ein 26jähriges Mädchen bemerkte nach einer Verletzung Schwellung des rechten oberen Augenlids. Nach einigen Wochen traten allgemeine Drüsenschwellungen auf, auch in den Brüsten, dazu Mattigkeit, Blässe, Blutungen aus dem Zahnfleisch. Bei der Aufnahme zeigte Patientin starke Blässe, Oedeme an den unteren Extremitäten, ein juckendes Exanthem am Gesäss, erhebliche Schwellungen sämtlicher Lymphdrüsen, Rötung und Verdickung des rechten Oberlids, von dem sich ein Tumor nach der Tiefe der Orbita fortsetzte, der den Bulbus nach unten und vorn vordrängte. In beiden Brüsten fanden sich etwa faustgrosse, derbe, höckrige verschiebliche Tumoren, Herz und Lunge waren normal, Leber und Milz, stark vergrössert, reichten bis zum Nabel. Der Blutbefund war folgender: Hb 40%. Rote 2 600 000. Leucocyten 11 200, die fast nur aus Lymphocyten bestanden, unter denen sich 90% grosse, 10% kleine Lymphocyten befanden, die übrigen 2% waren Polynucleäre. Kernhaltige Rote waren nicht vorhanden. Im linken Auge fand sich eine grosse retinale Blutung. Unter fortdauerndem

Fieber, hochgradiger Schwäche und zunehmendem Verfall sank Hb auf 18%, Zahl der Roten auf 1 200 000, die der Weissen auf 10 000; unter Dyspnoe trat ziemlich plötzlich der Exitus ein. — Die Sektion ergab: Lymphatische Wucherungen des gesamten Lymphdrüsenapparates, mächtige Vergrösserung der Leber und Milz mit diffuser Infiltration, rotes Knochenmark, lymphatische Wucherungen an der Innenseite der Dura, am harten Gaumen, in der Niere, im Ileum, lymphatische Tumoren in der Orbita und in beiden Brüsten.

Zwei andere Fälle aus der italienischen Literatur vom Jahre 1904 und 1910 sind mir nur im Referat zugänglich. Die erste stammt von Zamfirescu.

Es handelte sich um einen 32jährigen Arbeiter, der mitten im Wohlbefinden unter Hals- und Schluckschmerzen mit Fieber erkrankte. Nach 3 Tagen stellten sich purpurrote Flecke über den ganzen Körper ein, häufiges Nasenbluten. Es traten allgemeine Drüsenschwellungen auf bis zu Nussgrösse, Leber- und Milzvergrösserung. Die Mandelentzündung griff um sich, es stellten sich blutende Ulcerationen des Mundinnern und des Zahnfleisches und Gangrän der Tonsillen, ausserdem Retinalblutungen ein. Im Mandelabstrich fanden sich Staphylo- und Streptococcen, das Blut war steril. Blutbefund: Erythrocyten 3 200 000 Leucocyten 3000, darunter 80% Lymphocyten, 20% Polynucleäre. Unter zunehmender Schwäche, Katexie, Oedemen am 27. Tag Exitus. — Bei der Sektion zeigten Lymphdrüsen, Leber, Milz, Nieren das Bild der lymphatischen Leucaemie.

Der andere von Ricca-Barberis e M. Fasiani veröffentlichte Fall verhielt sich folgendermassen: Bei einem 16jährigen Knaben bestand starke Anaemie (Hb = HO — 23), erhöhter Färbeindex, Polychromatophilie, basophile Punktierung, Poikilocytose, Micro- und Megalocyten, Normoblasten und einzelne Megaloblasten. Leucocyten betrugen 3400 bis 4000 pro cbmm, mit einer

relativen Lymphocytose von 79 bis 87%. — Die Sektion ergab: Milz enorm vergrössert (1750 gr), Leber etwas vergrössert, Mesenteriale Lymphdrüsen und Darmfollikel mässig vergrössert. Microskopisch zeigen diese Organe diffuse lymphatische Hyperplasie.

Von wesentlich grösserer Bedeutung ist ein Fall von M. Mosse, den dieser 1904 in der Festschrift für Senator als Beitrag zur „Kenntnis der Pseudoleucaemie und Werlhof'schen Krankheit" bekannt gab.

Ein 11jähriger Junge erkrankte 2 Monate vor der Aufnahme mit roten Flecken auf dem ganzen Körper, später mit häufigem Nasenbluten, Bluterbrechen und schwarzem Stuhlgang. Der Junge ist bei der Aufnahme sehr blass. Auf der Haut des Rumpfes finden sich verschiedene kleine Blutflecken bis zu Erbsengrösse, an den Unterschenkeln bis zu Fünfmarkstückgrösse. Aeussere Drüsenschwellungen lassen sich nicht nachweisen, Tonsillen sind nicht vergrössert. Innere Organe und Harn o. B. Blut und Erythrocyten 1 600000, Leucocyten 7000. Hb. 35%. Unter 1000 Leucocyten fanden sich:

Grosse Lymphocyten	3,4%
Kleine „	56,3%
Uninucleäre Leucocyten	0,3%
Uebergangszellen	2%
Neutrophile Leucocyten	35,1%
Eosinophile „	2,5%
Mastzellen	0,4%

Im weiteren Krankheitsverlauf nahm das Nasenbluten zu, dgl. die Flecken an den unteren Extremitäten, die immer an neuen Stellen auftraten, begleitet von Fiebersteigerungen bis 40,5. Es traten lachenförmige Netzhautblutungen, profuse Nasen- und Hautblutungen auf. Fortlaufende Blutuntersuchungen ergaben dieselben Verhältnisse. Unter Kachexie, Benommenheit Exitus nach fünfmonatlicher Erkrankung.

Sektion: Blässe der Haut. In der Haut der Unter-

schenkel Ekchymosen. Aeusserlich keine Lymphdrüsenschwellungen. In der Nähe der Herzspitze subepicardiale Blutungen. Lungen sind sehr blutreich und zeigen in beiden Unterlappen zahlreiche verdichtete rotbraune Herde. Bronchialdrüsen nicht vergrössert, auf dem Durchschnitt weich. Leber, normalgross, blass, weich. Milz, klein, schlaff, auf dem Durchschnitt sind die Follikel ziemlich deutlich erkennbar. Nieren blass. Mesenteriale Drüsen nicht vergrössert, weich. Auf der Schnittfläche lassen sich Rinde und Markteile nicht deutlich von einander unterscheiden. — Ekchymosen der Magenschleimhaut. — Knochenmark der Rippen himbeergeleeartig. (Von einer Untersuchung des Knochenmarks der Oberschenkel wurde aus äusseren Gründen abgesehen). — Microskopischer Befund: Ein excediertes Hautstück zeigt eine Blutung in einem Haarbalg, sonst nichts Besonderes. — Lungen: Blutungen in den Alveolen; z. T. darin Diplo-Streptococcen. — Drüsen: Bau der normalen Lymphdrüse nur noch angedeutet, verwischt durch diffuse Lymphocytenanhäufung. „Es handelt sich also um eine lymphadenoide Hyperplasie, ohne dass es zur Hypertrophie kam". Innerhalb der Markstränge und Centren der Rindenknötchen keine Keimzentren oder Mitosen zu finden. — Milz: Im ganzen ist auch hier zu sagen, dass eine vermehrte Lymphocytenansammlung bestand. — Knochenmark (Rippen) Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen, die teilweise in Massen zusammen lagen; z. T. war der Kern ausgetreten, z. T. bestand anaemische Degeneration des Protoplasmas. Kernteilungen, in geringer Zahl Megaloblasten. Weisse Blutkörperchen: Myelocyten und Lymphocyten ungefähr in gleicher Menge vorhanden, d. h. also, es bestand der Norm gegenüber eine Zunahme der Lymphocyten. Eosinophile Zellen und Mastzellen spärlich vorhanden, dgl. grosse Zellen mit neutrophilem Protoplasma und rundem, z. T. eingebuchtetem Kern und Megakaryocyten.

Dieser Fall ist insofern von grosser Bedeutung, als

er die Erkenntnis brachte, dass sich unter dem klinischen Bilde eines Werlhof eine acute Pseudoleucaemie verbergen kann. Wie bei Leucaemien kann auch bei Pseudoleucaemien die oft bestehende haemorrhagische Diathese stärker zur Ausprägung kommen und dann beim Fehlen der übrigen klinischen Symptome, besonders der Drüsen- und Milzschwellungen ganz in den Vordergrund treten, sodass das Krankheitsbild als Werlhof imponiert. In so acuten Leucaemiefällen können Vergrösserungen von Drüsen und Milz vollkommen fehlen und doch kann der Organbefund ein leucaemischer sein, wie wir aus den Mitteilungen von Walz, Senator, Zumpe, Reed u. a, besonders von Pappenheim wissen. Sind in diesen acuten Fällen die Leucocytenwerte keine hochgradigen, so ist die Diagnose eines leucaemischen Prozesses aus der qualitativen Blutzusammensetzung zu stellen. Ja, in den acutesten Fällen können Drüsen- und Blutbefund völlig normal und nichtssagend sein, und selbst der Sektionsbefund kann macroskopisch nach Aussagen erfahrener Pathologen nicht einmal den Verdacht auf Leucaemie aufkommen lassen, und doch klärt die genaue histologische Untersuchung zur Überraschung den Fall als aleucaemische Lymphadenose.

Einen derartigen Fall von scheinbarem Morbus maculosus Werlhofii, der weder im allgemein klinischen Bilde noch im speziellen Blutbefund der Pseudoleucaemie oder Leucaemie verdächtig war und erst in der Agone durch leucaemische Überschwemmung des Blutes seine Natur offenbarte, hat Naegeli veröffentlicht.

Eine Frau erkrankte 6 Wochen nach normalem Puer-

perium unter Erscheinungen des Morbus maculosus Werlhofii. Das Allgemeinbefinden war nur wenig gestört. Temperatursteigerungen waren nur gering. Drüsenschwellungen waren nicht vorhanden bis auf eine palpable leicht empfindliche Drüse in der linken Axila. Milz war nicht palpabel. Knochen waren sehr mässig empfindlich. Blutuntersuchung ergab eine mässige Anaemie und 7500 Leucocyten, darunter 30% Lymphocyten, von denen etwa $^1/_6$ etwas grösser war und hellere Kerne als gewöhnlich zeigte. Eosinophile Zellen waren nicht zu finden. Ohne Komplikation erfolgte am nächsten Tag der Tod. Microskopisch zeigten die kaum auffindbaren Lymphdrüsen, sowie Milz und Knochenmark schwere leucaemische Veränderungen. Im Leichenblut fanden sich jetzt 50000 Leucocyten, neben zahlreichen Myelocyten hatte die absolute Zahl der Lymphocyten, nicht aber die relative bedeutend zugenommen.

Diesen Fällen mit dem klinischen Bilde eines Morbus Werlhofii reiht sich ein weiterer an, den ich von O. Moritz in einer Anmerkung zu 2 Fällen von acuter Pseudoleucaemie erwähnt finde, der damals wegen der Inkongruenz von Blut- und Organbefund der Deutung Schwierigkeiten machte, für uns aber Wichtigkeit besitzt. Dieser in Paranthese nur kurz angeführte Fall verhielt sich folgendermassen:

40jähriger Mann fiebert seit 2 Monaten, hat seit 1 Woche eine grosse Zahl roter Flecke am Körper. Vor 8 Jahren Lues, seit mehreren Jahren „rheumatische Schmerzen“ in den Gliedern. — Patient ist blass und mager. Der ganze Körper ist bedeckt mit runden roten Flecken verschiedener Grösse, ohne subkutane Infiltration. Die Flecken sind leicht erhaben und in ca. 5-markstück-grossen Bezirken gruppiert. Milz ist gross, Drüsen zum Teil etwas vergrössert, derb, Zahnfleisch ist gelockert und geschwollen, dunkelrot. Harn: E +, Urobilin +, rote Blutkörperchen und hyaline Cylinder. Temperatur 38—40°.

Puls 112. — Blut: Hb = 60%. Erythrocyten 3.900.000, sind normal gebildet, keine Poikilocytose. Leucocyten 12.000, sind fast ausschliesslich einkernige, basopile, homogene Zellen, polynucleäre sind nicht vorhanden. Unter rapidem Verlauf, zunehmender Schwäche und Kachexie erfolgte am 5. Tag des Aufenthaltes der Exitus. — Sektion: Knochenmark: im Sternum rot, in der Femurdiaphyse Fettmark, das auch mikroskopisch keine Abweichungen zeigte. — Plauraekchynosen; im Jejunum ein kleines Geschwür. Milz und Drüsen sind hyperplastisch. In den Nieren parenchymatöse Trübungen, Blutungen, kleinzellige Infiltration. In der Leber zahlreiche „Lymphome" im interacinären Gewebe liegend. Im übrigen entspricht der Befund einer Sepsis.

Wir haben hier einen Fall vor uns, der bei der Kürze der Wiedergabe vollkommen klar erscheint. Die Seltenheit des Befundes einer Lymphocythaemie bei anscheinend reaktionslosem Fettmark liess keine Deutung des Falles zu, solange unter der damals herrschenden Lehre von Neumann und Pappenheim die Knochenmarksveränderungen als ein notwendiges Postulat für die Diagnose Leucaemie galten. Für uns liegt der Fall heute klarer: Die Angabe der Hyperplasie der Lymphdrüsen und der Milz, sowie der Lymphombildung in der Leber und der Lymphocytenansammlung in der Niere reicht vollkommen aus, die Diagnose aleucaemische (resp. subleucaemische) Lymphadenose zu stellen. Und für uns ist der Fall insofern sehr wertvoll, da er unserem Fall sehr nahe steht; er zeigt im Blutbefund einen völligen Schwund der polynucleären Zellen und ein reaktionsloses Knochenmark, — über dessen nähere, vielleicht aplastische Beschaffenheit leider keine Angaben gemacht sind.

Den bei weitem wichtigsten Beitrag zur Frage der acuten aleucaemischen Lymphadenose liefern die oben erwähnten beiden Fälle, die O. Moriz als „acute Pseudoleucaemien“ 1906 veröffentlicht hat. Der 1. Fall verhielt sich folgendermassen:

31jähriger Mann erkrankte 6 Wochen vor der Aufnahme mit Appetitlosigkeit, allgemeinen Schwächegefühlen, litt in den späteren Wochen an Fieber bis 39°, zahlreichen Durchfällen und zunehmenden allgemeinen Drüsenschwellungen. Er war in den letzten Jahren gesund gewesen, hatte früher Variola, Scarlatina, Appendicitis, Gonorrhoe und ulcus molle durchgemacht. Bei der Aufnahme ist Patient sehr blass und mager. Es bestehen Drüsenschwellungen ingunial, axillar, cervical, cubital von beträchtlicher Grösse; die grösste in der Leistenbeuge ist 4 cm lang, von prall elastischer Konsistenz, ohne Schmerzhaftigkeit auf Druck. — Herz und Lungen sind normal. Abdomen ist aufgetrieben. Ascites ist in mässiger Menge vorhanden, desgl. Fussoedem. Leber ist unbedeutend vergrössert, Milz sehr gross, von derber Konsistenz. Stuhl ist schleimig-flüssig, grünbräunlich, bluthaltig; keine Würmer, keine Amoeben, keine Tuberkelbazillen zu finden. Harn: E.—, Z.—, Indican vermehrt, Urobilin vermehrt, Blut nicht vorhanden. Sediment ist leucocytenreich, frei von Tuberkelbazillen. — Die Blutuntersuchung an einem Orientierungspraeparat ergiebt: Poikilocytose und Anisocytose der Roten, auffallende Verminderung der Leucocyten. Es werden mit grosser Mühe 100 Leucocyten gezählt; darunter finden sich 8% Polynucleäre, 92% Lymphocyten, unter denen sich 76% grössere Formen finden, inklusive gezackter und gequetschter basophiler einkerniger Zellen. — Der Krankheitsverlauf war rapid, die Kachexie nahm zu, die Durchfälle hielten an, Temperatur stieg bis gegen 39°, Puls bis 130. Am 7. Aufenthaltstag trat plötzlich Collaps mit Exitus ein. Am Morgen des Todestages ergab die Blutuntersuchung: Hb (Sahli) 35—40%; Erythrocyten 2.104.000. Leucocyten 1240. Im gefärbten Ausstrichpraeparat sind keine polynucleäre

Leucocyten zu finden. Die vorhandenen Zellen sind basophile, einkernige Zellen von verschiedener Grösse. In einer ½stündigen Durchsuchung werden im ganzen 27 Leucocyten gefunden, von denen waren

9 grosse Lymphocyten mit hellem Kern
4 „ Leucocyten mit dunklem Kern
5 „ homogene Zellen
4 kleine „ „
5 gequetschte und gezackte Formen.

In 3 Ausstrichpraeparaten wurden 2 kernhaltige rote Blutkörperchen gefunden.

Klinische Diagnose lautete: Pseudoleucaemie. Enteritis ulcerosa.

Sektion ergab: Im Abdomen 1½ l haemorrhagische Flüssigkeit, im Herzbeutel 100 cbcm seröser, in den Pleuren wenig haemorrhagischer Flüssigkeit. Endocard mit Blutfarbstoff durchtränkt. Pleuraekchymosen. Lungenoedem. Lobulärpneumonische Herde. — Milz 731 gr, schwarzrot, derb, gekörntes Aussehen der Schnittfläche, erbsengrosse Necroseherde. — Leber, normal gross, Zeichnung verwaschen. Nieren: parenchymatöse Trübung. — Drüsen sind sämtlich vergrössert, grau auf dem Schnitt. Knochenmark: ist im Sternum und den Rippen schiefergrau-wässerig. Es ist kein richtiges Mark, sondern nur eine graue Verfärbung der Spongiosa vorhanden, so dass sich kaum Material gewinnen lässt. In der Femurdiaphyse ist das Mark graurot, zerfliesslich. — Im Darm finden sich Ulcera, zum Teil rund, zum Teil länglich, quer zur Achse gestellt, mit zentralem graugelblichen nekrotischen Belag und aufgeworfenen Rändern. —

Anatomische Diagnose: Enteritis ulcerosa. Pneumoniae lobulares haemorrhagicae lobi super. pulm. dextr. Myocarditis acuta. Tumor lienis. Nephritis parenchym. Lymphadenitis. Degeneratio medullae ossium.

Microskopischer Befund: Leber: Zellen klein und atrophisch. Zwischen den Läppchen sehr zahlreiche Anhäufungen von meist kleinen Rundzellen von unregelmässiger Form („Lymphom“), meist interalveolär, aber auch um die Zentralvene herumgelagert. Zwischen den Leberzellen Bakterienhaufen mit nekrotischem Hof. —

Nieren: Um die Gefässe und Glomeruli massenhaft Lymphocytenhaufen, zwischen den geraden Harnkanälchen diffuse Infiltrate. Bazillenhaufen. Nekrotische Epithelzellen. — Milz: Im schwach gefärbten hyperplastischen Gewebe treten Haufen von stark basophil gefärbten kleinen Lymphocyten deutlich hervor; stellenweise liegen einzelne grosse Zellen, schwächer gefärbt, mit lebhafter Kernteilung. Vereinzelte Knochenmarksriesenzellen. — Lymphdrüsen zeigen eine starke Hyperplasie und eine nur unscharfe Abgrenzung von reticulärem und lymphadenoidem Gewebe. Es sind fast nur kleine Lymphocyten vorhanden, daneben wenige grosse einkernige mit grossem blassen Kern. In einer Drüse im Zentrum eines „Lymphoms“ ein Degenerationsherd mit Bakterienhaufen und einer beträchtlichen Zahl polynucleärer Leucocyten (eitrige Einschmelzung). — Dünndarm: Hyperplasie der Follikel, im Zentrum nekrotisch; gegen die Submucosa ist die Necroseschicht durch eine Zone kleinzelliger Infiltration abgesetzt. In der necrotischen Mucosa Bakterienhaufen (Stäbchen). — Lungen: Lobulärpneumonische Herde mit Necrose und Bazillenhaufen. — Knochenmark: Femur enthält nur wenig Fettzellen; es treten bei schwacher Vergrösserung typische gut abgrenzbare Lymphocytenhaufen hervor. Sie bestehen aus kleinen Lymphocyten. Grosse „lymphoide“ Zellen, Markzellen und atypische Formen in geringer Zahl. Reichlich rote Blutkörperchen und kleine Stäbchen. Aus dem Rippen- und Sternalmark lassen sich keine ordentlichen Präparate gewinnen; nur vereinzelte degenerierte Zellreste und Detritus. — Die Züchtung der Bakterien ergab Diphococcen ähnliche Stäbchen, beweglich, Gram negativ, auf Agar und Kartoffel weiss wachsend, Gelatine verflüssigend. Der Bazillus war für Mäuse und Ratten, nicht für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen.

Der zweite Fall bot folgendes Bild:

19jähriger Mensch, leidet seit 3 Wochen an zunehmender, allgemeiner Schwäche, Brustschmerzen, Kopfschmerzen in den letzten Tagen an Atemnot, Erbrechen und häufigem Nasenbluten. Er ist von Jugend an schwäch-

lich, aber nie ernstlich krank gewesen. Der Vater ist Trinker und hatte in der Jugend ein ulcus penis. — Patient ist mager, schwächlich, sehr blass. Die rechte Lungenspitze ist etwas verkürzt, Exspirium verschärft. 1. Herzton ist an der Spitze unrein, 2. Pulmonalton accentuiert. Am Hals ist ein deutlicher negativer Venenpuls sichtbar. Leber ist sehr gross, hart, nicht druckschmerzhaft. In der rechten Mammillarlinie beträgt die Breite der Leberdämpfung 23 cm. Milz ist palpabel und derb. Harn ist nach jeder Richtung frei. Stuhl ist dickflüssig, braungelb, Blutprobe ist positiv. Keine Helminthen, viel Schleim, rote Blutkörperchen. — Temp. 37,8. P. 104. Blutuntersuchung: Hb (Sahli) 48 %. Erythrocyten 2 576 000. Poikilocytose. Leucocyten 4600, darunter 23 % Polynucleäre, die übrigen 77 % sind einkernige, basophile ungranulierte Zellen. — Die Krankheit verlief unter zunehmender Cachexie und Fieber. Es traten petechiale Hautblutungen an den Armen auf, mehrfaches Nasenbluten, Blut im durchfälligen Stuhl, Albuminurie. Am 5. Aufenthaltstage fanden sich im Blute 25 %. Polynucleäre, 75 % einkernige, basophile Zellen. Die Roten zeigen Anisocytose, Polychromasie. Auf 200 Weisse kommen 9 kernhaltige rote Blutkörperchen. Auf Blutkulturen wachsen Staphylococcen. Unter zunehmenden Petechien an Arm, Beinen, im Gesicht, retinalen Blutungen, unstillbarem Nasenbluten und blutigen Durchfällen trat am 10. Tag im Verfall der Exitus ein. Die Blutuntersuchung einen Tag vor dem Tode ergab: Erythrocyten 1 428 000, Anisocytose, basophile Körnung und sehr viel kernhaltige Rote, auch Megaloblasten. Leucocyten 4000, darunter

Polynucleäre	21 %
Markzellen	2 %
Kleine Lymphocyten	52 %
Grosse „	12 %

Gezackte und gequetschte homogene Einkernige 13 %.

Drüsenschwellungen haben nicht vorgelegen.

Klinische Diagnose: Anaemia gravis perniciosa. Enteritis ulcerosa.

Sektion: Ekchymosen der Darmserosa, der Pleura und

des Pericards, der Magenschleimhaut, Lungenoedem. Herz blass. — Leber 2530 gr, derb, Zeichnung undeutlich. — Milz 375 gr, 14 : 10 cm, hellrotbraun, derb. Malpighische Körperchen vergrössert. — Nieren blass. — Darm: den Follikeln entsprechend, zahlreiche kleine Geschwüre mit zentraler Nekrose. — Mesenterialdrüsen leicht vergrössert, hellrötlich. — Knochenmark: in der Femurdiaphyse dunkelrot, zerfliesslich; im Sternum und den Rippen anscheinend normal. — Microskopische Untersuchung: Darm: Hyperplasie der Follikel zum Teil mit zentralem Zerfall. — Niere: Epithelverfettungen. Um die Glomeruli hie und da im Gewebe Rundzellenzüge, die sich zu „Lymphomen" zusammenhäufen, im gefärbten Praeparat schon als dunkle Pünktchen erkennbar. Sie bestehen nicht aus kleinen Lymphocyten, sondern aus grösseren „lymphoiden" Zellen. — Leber: in dem interacinösen Gewebe unregelmässige Häufchen von einkernigen Zellanhäufungen, die den Gefässen angelagert sind und auch zwischen den Leberzellen in das Parenchym eindringen. Eisenprobe mit Ferrocyankalium negativ. — Milz: blutreich, hyperplastisch, enthält neben kleinen Lymphocyten eine bedeutend grössere Zahl von schwach gefärbten, einkernigen homogenen „Lymphoidzellen". Im Ausstrichpraeperat hauptsächlich grössere basophile Zellen mit schlecht differenziertem Kern. Eisenprobe negativ. — Lymphdrüsen: neben kleinen Lymphocyten eine grosse Menge grösserer epitheloider Zellen oft mit mehreren schlecht färbbaren Kernen; sie liegen meist im reticulären Gewebe. Hie und da deutliche Kernteilungsfiguren (Benda's „Lymphogonie"). — Knochenmark enthält hauptsächlich grössere „lymphoide" Zellen mit grossem, oft blasigem Kern. Einzelne Eosinophile und Markzellen. Daneben reichlich kleine Lymphocyten. Viel rote Blutkörperchen und einige Erythroblasten.

Diese beiden von O. Moritz genau studierten Fälle bieten unserem Falle in ihrer weitgehenden Ähnlichkeit

die beste Stütze. Die Übereinstimmung ist gross sowohl in den Allgemeinsymptomen und der Verlaufsart als auch im Blut und Organbefund. Im ersten Fall findet sich gleichfalls eine hochgradige Leucopenie von 1248 Zellen, die in der Hauptsache Lymphocyten sind und polynucleäre Zellen vermissen lassen. Dem entspricht ein stark reduziertes und atrophisches Mark, das vorwiegend nur Fettzellen und Lymphocytenhaufen enthält. Der zweite Fall sieht unserem nur im allgemeinen Bilde gleich, ist aber auch hier von unverkennbarer Übereinstimmung, besonders im Blutbefund, soweit er die Leucopenie mit der relativen Lymphocytose zúm Ausdruck bringt, neigt aber im übrigen nach der haemorrhagischen Diathese und nähert sich damit klinisch dem Bilde des Werlhof. Welche Vorsicht bei der Benützung solcher Fälle geboten ist, wie wenig Beobachtungen unter den in der Literatur bekannt gegebenen Fällen eigentlich zu verwerten sind, sieht man gerade an diesem letzten Fall. Bei aller klinischen und pathologisch-anatomischen Ähnlichkeit und der Autorität des Beobachters kann man den Zweifel nicht ganz unterdrücken, ob jene Lymphoidzellen wirklich Lymphocyten waren oder ob nicht vielleicht Myeloblasten, sodass es sich dann evtl. um die myeloische Schwesterform handeln würde.

Weiterhin möchte ich noch einen Fall erwähnen, den Herz in seiner kürzlich erschienenen Monographie über acute Leucaemie kurz erwähnt, und der insofern bemerkenswert ist, als er das von Türk angegebene Symptom der relativen Lymphocytose vermissen lässt, wie es

früher als gelegentliches Vorkommnis erwähnt worden ist, und der unserem Fall darin ähnlich ist, dass sich die acute Exacerbation an eine ulceröse Stomatitis nach Zahnextraktion geschlossen hat.

Es handelte sich um einen 33jährigen Mann, der unter schmerzhafter Schwellung und Rötung der Mundschleimhaut des Unter- und später des Oberkiefers erkrankte. Es wird eine Incision am Oberkiefer und Extraktion eines Zahnes gemacht, an die sich ein schwieriger Belag der Wunde und progressiver ulceröser Prozess anschliessen. Die ulceröse Stomatitis nimmt zu, es treten Drüsenschwellungen mässigen Grades am Hals auf, ein geringer Milztumor und zunehmende Anaemie. Temperatur ist gegen 40°, Puls 116. Blutbefund: Hb 50%, Erythrocyten 2500000. Leucocyten 14000. Ferner besteht deutliche Poikilocytose, keine Polychromasie, keine kernhaltige Erythrocyten. Unter den Leucocyten finden sich: 74,3% polymorphkernige Neutrophile, Eosinophile 2,6%, kleine Lymphocyten 13,8%, grosse Einkernige 9,1%. Exitus nach 3 Tagen. — Sektion: acute Hyperplasie der Drüsen, der Leber, weicher Milztumor, Blutungen in den Nieren, und weiches graugelbes Knochenmark. — Diagnose: acute lymphatische Leucaemie aleucaemischen Verlaufs.

Diesen Fällen von aleucaemischen Lymphadenosen, die generalisierte lymphadenoid-hyperplastische Formen darstellen und als solche durch ihr Äusseres, Verlauf und Blutbefund der Diagnose, wenn auch oft nur unter erheblichen Schwierigkeiten, zugängig waren, möchte ich einige Beobachtungen anreihen, die pathologisch-anatomisch den gleichen geweblichen Process, nur weniger generalisiert, sogar auf ein einziges Organ beschränkt, aufweisen, deren Erkennung jedoch zu Lebzeiten die

grösste Schwierigkeit verursachte, insofern sie diagnostischen Mitteln nicht erreichbar nahelagen und bei der Vieldeutigkeit der klinischen Erscheinungen die endgültige Diagnose nicht durch das letzte Hilfsmittel der Exstirgation einer Drüse gesichert werden konnte. Ich meine jene Fälle von isolierter lymphadenoider Veränderung des Knochenmarks, die oben bei Gelegenheit der Erörterungen über aplastisches Knochenmark schon erwähnt worden sind. Diese hierher gehörigen und oben aufgeführten Fälle von Senator und Laissle boten klinisch das ausgesprochene Bild einer schweren Anaemie mit dem Blutbild einer hochgradigen Verminderung der Roten ohne Regenerationserscheinungen, eines nahezu vollständigen Schwundes der Polynucleären und hoher relativer Lymphocytose, und sie zeigten pathologisch-anatomisch eine lymphadenoide Hyperplasie des Knochenmarks, das das Markgewebe verdrängt hatte. Da in den ersten bekannt gewordenen Fällen dies lymphadenoid-hyperplastische Gewebe sich dem bei der Leucaemie bekannten identisch erwies, reihte man in Anbetracht des fehlenden leucaemischen Blutbefundes diese Erkrankungen in das Gebiet der Pseudoleucaemie ein und fasste sie wegen der Besonderheit eines isoliert medullären Sitzes als medulläre oder myelogene Pseudoleucaemien zusammen, — eine Bezeichnung, die dem äusseren klinischen Bilde wenig Rechnung trägt, und dem klinisch-symptomatischen Begriff der Pseudoleucaemie eigentlich wiederspricht. Unter diesen bisher bekannten medullären lymphatischen Pseudoleucaemien sind die älteren Fälle für unsere Ver-

arbeitung kaum brauchbar, da aus ähnlichem Grunde wie bei den älteren acuten allgemeinen Pseudoleucaemien ihr Wert umstritten ist; ich möchte daher die Fälle von Litten, Runeberg, Nothnagel, Baumgarten, v. Domarus, die zum Teil chronischen Verlaufs sind, übergehen, auch den Fall A. Wolff, obwohl nach der — leider zu kurzen — Mitteilung eine isolierte lymphadenoid-leucaemische Veränderung des Knochenmarks ohne Beteiligung der Drüsen und Milz und eine die lymphadenoide Umwandlung des Marks begleitende hochgradige Aplasie des roten und weissen Systems vorgelegen haben soll. Neben den hierher gehörigen und schon genannten Fällen von Senator und Laissle möchte ich daher nur die beiden Fälle von Rubinstein und Wechselbaum-Hirschfeld erwähnen. Gleich den Fällen Senator und Laissle imponierten sie in den klinischen Erscheinungen als schwere Anaemien, als aplastische Formen der perniciösen Anaemie, zeigten im Blutbefund eine Leucopenie, im Falle Rubinstein dauernd und sehr hochgradig, im Fall Wechselbaum-Hirschfeld gegen das Ende hin, boten eine hochgradige Reduktion der Neutrophilen und roten Elemente ohne Regenerationserscheinungen, und erwiesen erst bei der Sektion ihre leucaemisch resp. aleucaemische Natur, insofern das Markgewebe durchweg von lymphadenoidem Gewebe durchsetzt war und das myeloblastische und erythroblastische Gewebe atrophisch und aregeneratorisch erschien. Die Lymphdrüsen zeigten in beiden Fällen normale Beschaffenheit, höchstens andeu-

tungsweise Hyperplasie, im Fall Weichselbaum-Hirschfeld Atrophie der Follikel bei gleichzeitiger Wucherung der Pulpa. Mit unserem Fall verglichen, zeigen sie also grosse Übereinstimmung, sowohl in den Allgemeinerscheinungen und dem Blutbefund, als auch im Markbefund, aber nur soweit dies die Aplasie betrifft, und unterscheiden sich durch den Sitz des der Erkrankung zu Grunde liegenden lymphadenoiden Gewebes. Der Fall, den Rubinstein als „Lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarks" beschreibt, verhielt sich folgendermassen:

Ein 16jähriger Arbeiter erkrankte 2 Monate vor der Aufnahme langsam mit allgemeiner Schwäche, Schweissen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Herzklopfen und Atemnot beim Gehen, Schlaf- und Appetitlosigkeit und Nasenbluten. Er zeigte grosse Blässe, geringes Lid- und Knöchelödem, keine Drüsenschwellungen. An den inneren Organen bestanden keine wesentlichen Veränderungen ausser einer Leberschwellung und Milzvergrösserung, die 3 Finger breit über dem Rippenbogen hart und derb hervorragte. Die Blutuntersuchung ergab 1,900.000 Erythrocyten, 3160 Leucocyten, von letzteren waren: kleine Lymphocyten 9%, grosse Lymphocyten 73%, Myelocyten 10%, Uebergangsformen 1%, Neutrophile 7%. Die roten Blutkörperchen zeigten nur geringe Poikilocytose, kernhaltige Formen fehlten. Im weiteren Krankheitsverlauf trat unregelmässiges Fieber, zeitweise bis 40° auf, zunehmende Verschlechterung, Glieder- und Knochenschmerzen, Rückgang der Milz- und Leberschwellung, und unter Verfall, Delirien trat der Tod nach dreimonatlicher Krankheitsdauer ein. Der Blutbefund zeigte bis zum Tode eine progressive Abnahme der roten und weissen Zellen, der letzteren sogar bis zu 500, unter denen 26% Polynucleäre, 23% kleine, 44% grosse Lymphocyten und 7% Myelocyten sich befanden. — Die Sektion ergab: Allgemeine Organanaemie. Nirgends

vergrösserte Drüsen. Milz vergrössert, hart, Trabekel nicht deutlich, Pulpa rosarot. Leber vergrössert, hart, gelbrötlich, Zeichnung undeutlich. Nieren vergrössert, Rinde verbreitert, gelblich-graurot. — Knochenmark: Knochen sclerosiert, Spongiosa verdickt, Mark an Masse zurückgegangen, rotviolett. — Microskopisch fand sich: Leber und Niere: fettig degeneriert. Lymphdrüsen ohne Veränderungen. Milz: bietet Zeichen einer geringen Hyperplasie. Knochenmark der Rippen und der Röhrenknochen zeigt sich durchweg zusammengesetzt aus lymphoiden, ungranulierten Zellen; ab und zu Myelocyten und polynucleäre Leucocyten, doch so stark vermindert, dass sich in manchen Gesichtsfeldern kein einziger Granulocyt findet. Eosinophile Zellen fehlen vollständig. Erythrocyten sind in geringer Menge vorhanden, einige Normoblasten, keine Myeloblasten. In den Schnitten aus gehärteten Stückchen des Knochenmarkes erweist sich das Mark gleichfalls aus lymphoidem Gewebe bestehend, wobei die einkernigen Zellen in einem feinfaserigen reticulärem Gewebe eingebettet sind.

Der andere Fall, den Weichselbaum und Hirschfeld als „acute myeloide macrolymphocytäre“ Leucaemie mit eigentümlichen Zelleinschlüssen veröffentlichten, bot folgendes Bild:

Ein 32jähriger Mann erkrankte mit gangränescierenden Ulcerationen der Mundschleimhaut, die nach Röntgenbehandlung zurückging. Als nach 2 Monaten ein Recidiv mit Fieber und Verschlechterung des Allgemeinbefindens auftrat, fand sich eine Leber- und Milzvergrösserung, die beide unter den Rippenbögen als harte Tumoren zu tasten waren. Die Blutuntersuchung ergab: 14.000 Leucocyten, 60% grosse, 16% kleine Lymphocyten, 22% Polynucleäre, je 1% Eosinophile und Basophile. 4.400.000 Erythrocyten, Hb 70%, vereinzelte Normoblasten und Poikilocyten. Im weiteren Verlauf schritt nach einer Zahnextraktion der necrotisierende

Process der Wangenschleimhaut fort, perforierte in den Nasenrachenraum, Milz- und Lebertumor wuchsen, unter hohem Fieber, progressiver Kachexie, Delirien, erfolgte nach kurzer Zeit der Exitus. Fortlaufende Blutuntersuchungen ergaben neben einer zunehmenden Anaemie eine progressive Verminderung der Leucocyten. Wenige Tage vor dem Exitus fanden sich 2.500.000 Erythrocyten, 4311 Leucocyten, darunter 50% Polynucleäre, 12% kleine Lymphocyten, 11% grosse Lymphocyten, 20% grosse Mononucleäre. Unter den grossen Lymphocyten fanden sich Riesenexemplare, unter den Mononucleären weitgehende Kernpolymorphie; die stärksten Veränderungen wiesen die Polynucleären auf, zeigten stark vacuolisiertes Protoplasma. Ferner fanden sich einzelne Normoblasten, Myeloblasten und Poikilocytose. — Sektion: Drüsen zeigen normale Verhältnisse. In der stark vergrösserten Milz fanden sich zahlreiche kleine Abscesse. Abstriche enthielten Zellen vom Typus der grossen und kleinen Lymphocyten und vorwiegend grosse mononucleäre Leucocyten. Schnittpräparate zeigten hochgradige Follikelatrophie, Wucherung der Pulpa mit viel Lymphocyten, Mononucleäre und Plasmazellen. — Knochenmark: war macroskopisch rot und von weicher Konsistenz. In Abstrichpräparaten lagen vorwiegend grosse und kleine Lymphocyten und grosse Mononucleäre, während die Zahl der neutrophilen Elemente, der rund- wie der polymorphkernigen Formen reduziert war. Kernhaltige rote Elemente waren reichlich vorhanden. — Leber und Niere zeigten geringe Lymphombildungen.

Diese in der Literatur enthaltenen Fälle von acuten aleucaemischen Lymphadenosen bieten Krankheitsbilder, die unbeeinflusst von jeder Therapie sich mit der Verlaufsweise unseres Falles in weitgehendem Masse decken. Wenn auch der einzelne Fall geringe symptomatische Abweichungen und Variationen in der Ausprägung dieses oder jenes

Symptoms zeigt, im allgemeinen ist das Krankheitsbild aber dasselbe und wiederholt sich in jedem neuen Fall. Meistens sind es Menschen jüngeren Alters, in dem Entwicklungsalter oder dem des eben Erwachsenen stehend, die von der Erkrankung befallen werden. Unter Allgemeinerscheinungen wie Kopfweh, Gliederschmerzen, Fieber, zunehmenden Schwächegefühlen stellen sich Drüsen-, Milz- und Leberschwellungen ein, nach vorübergehenden Remissionen nehmen die Symptome an Ausprägung zu, es kommt unter progressiver Kachexie zur haemorrhagischen Diathese, gangraenösen Processen, die unter Eintritt einer Blutung oder einer allgemeinen septischen Infektion das Krankheitsbild unter fondroyanten Erscheinungen zum Ende führen. Blutuntersuchungen lehnen zunächst das Bestehen eines leucaemischen Befundes ab, ergeben sogar oft hochgradige Leucopenien zuweilen mit zum Teil excessiver Reduktion der Polynucleären, bis die Drüsenexstirpation oder die Sektion dann die Aufklärung bringt, dass es sich doch um einen leucaemischen Organbefund handelt, teils generalisiert, teils localisiert, mit Nebenbefunden, wie der Atrophie des erythropoetischen, leucopoetischen Systems, oder auch der Milz. Der diesen Organveränderungen zu Grunde liegende hyperplastische Process bedarf nach den oben bei der chronischen aleucaemischen Lymphadenose gemachten Schilderung keiner weiteren Erklärung. Dagegen seien aus der Reihe der Symptome einige besonders hervorgehoben, die sich des öfteren, wie auch in unserem Fall vorfanden. Zunächst seien die Hautveränderungen erwähnt, die sich

bei unserem Kranken bei Eintritt in die Klinik und später auf der Höhe des schweren Allgemeinzustandes zeigten. Gegenüber häufig vorkommenden geweblichen Veränderungen der Haut in Form von Infiltraten und Tumoren, die auf lymphadenoid-hyperplastischen Einlagerungen der Haut beruhen, lagen bei unserem Fall Veränderungen flüchtiger Natur vor, zuerst in Form einer Urticaria, später eines scarlatinösen Exanthems. Es ist wohl unzweifelhaft, dass dieselben toxischer Natur waren, besonders das letztere, das auf der Höhe der Intoxikation mit den übrigen Erscheinungen kam und ging. Es sind diese Exantheme ähnlich septischen Exanthemen auf die Intoxikation zu beziehen, die aus den bei dem Schwund der hyperplastischen Drüsenmassen freiwerdenden Stoffwechselprodukten resultiert und öfters an Fällen mit plötzlichem Rückgang der Drüsentumoren eingetreten ist (G a r i n). Wie stark ein derartiger Gewebszerfall ist, kann schon an den Vermehrungen der Harnsäureausscheidung, wie auch in unserem Fall, ermessen werden. Ähnlich den erwähnten Infiltraten der Haut finden sich auch solche auf den Schleimhäuten besonders gern des Mundbodens und des Zahnfleisches, führen hier zu ulcerösen und gangränösem Zerfall, Beteiligung der Zähne, so dass Zahnextraktionen nötig werden, wie auch in unserem Fall, aber nur mit dem Erfolg, dass der Process an Ausdehnung gewinnt, in der Regel unter dem Eintritt pathogener Keime zur Eintrittspforte der finalen Sepsis wird. Und dieser Ausgang wird verständlich, wenn man mit H a n c z e l l a n d K a r u s bedenkt, dass durch die Einlagerung des

leucaemischen Infiltrates die Schleimhaut die Verbindung mit der gefässführenden Unterlage verliert, zerfällt und dem freiligenden, schlecht ernährten pathologischen Zellgewebe Eingang für pathogene Bakterien gewährt. Wenn bis dahin noch keine letale Komplikation bestand, so wird diese es sein, die dann unter stürmischen Erscheinungen das Ende herbeiführt, wie auch in unserem Fall. Ferner zeigte sich häufiger Nasenbluten als Zeichen einer haemorrhagischen Diathese, wie es als Symptom verschiedenartiger Blutkrankheiten vorkommt, die zur Schädigung der Gefässwände führen und dann allerorts zu Blutungen, oft recht profusen, Anlass geben können. Weiterhin sei des Fiebers gedacht, dass bei unserem Patienten vor der Aufnahme im Hitzegefühl sich bemerkbar machte, dann während des klinischen Aufenthaltes in Perioden sich einstellte, bis es mit Eintritt der Sepsis als Continua bestehen blieb. Man könnte geneigt sein, diese recurrierenden Fieberperioden in das Gebiet der von Ebstein und Pel beschriebenen Fälle von „chronischem Rückfallfieber" einzureihen, doch gehören wohl diese Fälle nicht der Lymphadenose, sondern der Lymphosarcomatose an. Derartige Fieberperioden wurden bei Aleucaemien bisher noch nicht sichergestellt; meist wurden nur allgemeine Fiebertemperaturen verzeichnet. Jedenfalls sind diese auch nur ein Glied in der Reihe der Symptome und entspringen im Verein mit den übrigen Symptomen, den cardialen, cerebralen usw., derselben aus dem Untergang des hyperplastischen Gewebes sich ergebenden Intoxikation. Sehr bemerkenswert ist auch der Blutbefund mit der in

einigen Fällen weitgehenden Leucopenie, dem absoluten Schwund aller polynucleären Zellen und dem entsprechenden aplastischen Knochenmark. Welcher Einwirkung dieser Befund zuzuschreiben ist, ist nicht ausgemacht, wahrscheinlich ist er ein dem Grundprozess eigentümlicher und derselben Noxe unterworfen, die auf der einen Seite den lymphadenoid-hyperplastischen, auf der anderen den myeloisch-aplastischen Prozess hervorruft, meist beide in örtlicher Gemeinschaft, in unserem Fall derart modifiziert, dass der hyperplastische Prozess wegfiel und der aplastische das Bild beherrschte! Dabei ist in unserem, wie in einigen der obigen Fälle, der Verlust jeder Regenerationsfähigkeit des Marks bemerkenswert, dazu das Auftreten fibröser Umwandlung des Marks, sowie die teilweise bis vollständige Atrophie der Milz, Befunde, die sich auch in den Versuchen der experimentellen Erzeugung der Knochenmarksatrophie von Hirschfeld, Blumenthal und Morawitz wiederfinden. Welche Nachteile dem Organismus hieraus erwachsen und welche Waffen ihm dabei im Kampf gegen äussere Schädlichkeiten verloren gehen — die versagende Eiterbildung auf subcutane Terpentinoelinjektion zeigte dies sehr deutlich — ist schon oben gewürdigt worden. Angestellte Blutkulturen ergaben zum Teil pathogene Bakterien, in unserem Fall blieben sie auf der Höhe der Erkrankung steril, antem mortem erst fanden sich Streptococcen. Blutübertragungen auf Ratten brachten keine Veränderung leucaemischer oder pseudoleucaemischer Natur im Blut- oder Organbefund der geimpften Tiere. — Wenn sich die Symptomenbilder

der obigen Fälle mit dem unsrigen in weitgehendstem Masse decken und der gleiche lymphadenoid-hyperplastische Prozess zu Grunde liegt, so differieren sie doch in einigen histologischen Nebenbefunden. Ein Fall acuter aleucaemischer Lymphadenose, der unserem Fall genau gleicht, findet sich in der Literatur nicht vor. Unsrem Fall am nächsten stehen die beiden ersten Fälle von O. Moriz mit der hochgradigen Aplasie des Marks und der Reduktion der Polynucleären, die sich auch in den Fällen Rubinstein und Wechselbaum-Hirschfeld wiederfinden, aber mit dem Unterschied, dass hier die Reduktion durch eine Art räumlicher Verdrängung seitens des anwesenden hyperplastischen Gewebes zustande gekommen ist, während sie in unserem Fall ohne Gegenwert desselben auf unübersehbare, vielleicht toxische Einflüsse erfolgt ist. Dieses reaktionslose Mark ist ein bei leucaemischen Lymphadenosen und Myelosen längst bekannter Befund (Butterfield, Meyer und Heinecke) und die hochgradige Reduktion der Neutrophilen ist ein für Leucaemie ebenso beweisendes Symptom wie die Zellüberschwemmung. Wenn wir daher unsere acuten Fälle betrachten, so weichen sie eigentlich von denen der chronischen so gut wie garnicht ab. Ein Unterschied dieser Bilder von dem oben skizzierten der chronischen aleucaemischen Lymphadenosen ist überhaupt nicht vorhanden, höchstens im zeitlichen Gang, derart dass die ersten Symptome überraschender einsetzen, bald ausgeprägtere Formen und bedrohlichere Gestaltung annehmen und einem progressiven, fulminanten Ausgang zudrängen. Diese Ver-

laufsweise ist nicht unbekannt und allein dastehend, ist sogar die Regel bei den acuten leucaemischen Lymphadenoiden, und auch im Grunde nicht überraschend für unseren Fall, da ja acute leucaemische und aleucaemische Lymphadenosen der Einwirkung desselben pathogenen Prozesses unterliegen. Es nimmt also nicht Wunder, wenn bei der Gleichheit des Organbefundes die aleucaemische und leucaemische Lymphadenose dieselbe Verlaufsweise zum Ausdruck bringen, und es scheint nur von bestimmten Bedingungen, die sich nicht übersehen lassen, abzuhängen, wie dieser oder jener Fall im Verlauf sein individuelles Gepräge annimmt, ob chronisch oder acut, ob mit vermehrter oder normaler Zellausschwemmung, ob nach der Ausdehnung des Prozesses generalisiert oder lokalisiert, — in jedem Fall untersteht der Organismus demselben pathologischen Prozess und unterliegt demselben unabwendbaren deletären Einfluss. Dennoch bestand in der Auffassung von jeher ein gewisser Gegensatz zwischen der leucaemischen und aleucaemischen Verlaufsweise, oder wie es früher hiess Leucaemie und Pseudoleucaemie, und hat sich eingebürgert auf Grund der gefundenen vermehrten oder normalen Zahl der Blutleucocyten. Wie irreführend und unkorrekt diese gegensätzliche Einteilung ist, bezeugt die Identität des pathologischen Prozesses. Dies lehren nicht nur die gleichartigen Bilder der acuten leucaemischen und aleucaemischen Lymphadenosen, sondern tritt auch klar zu Tage in den Übergängen der einen Form in die andere, der chronisch aleucaemischen in die acut leucaemische, der

chronisch leucaemischen in die acut leucaemische, die ziemlich reichlich in der Literatur vorhanden sind, sowie im umgekehrten Fall des seltenenen Übergangs der leucaemischen Form in die aleucaemische (Plehn), und endlich in Fällen, die in Remissionen Schwankungen zwischen der vermehrten und normalen Leucocytenzahl gezeigt haben (O. Moriz), und in den sog. sublymphaemischen Fällen, die hinsichtlich der Leucocytenzahl Zwischenstellung einnehmen. Aus welchem Grunde bei gleichem Organprozess einmal diese Vermehrung eintritt, ein andermal nicht, wissen wir nicht. Vermutungen darüber sind reichlich angestellt worden. So führte man die Zellretention in den Drüsen auf Abklemmung der Vasa efferentia zurück, die Zellausschwemmung auf Offenstehen oder Arrosion der Gefässe, oder auf chemotaktische Reize vom Blut aus; auch Türk gibt zur Erklärnng nur eine Umschreibung, indem er annimmt, dass es bei der anatomisch gleichartigen Struktur der Lymphdrüsen einmal zur Lymphaemie ein andermal nicht dazu kommen, dadurch, dass ein besonderer in seinen feineren Funktionen noch nicht erkannter Mechanismus tätig sei, derart, dass dort, wo die Zellausschwemmung nicht regulär stattfinde, zur Pseudoleucaemie, dort wo sie ungehindert sei, es zur Leucaemie komme. Es ist der Zellvermehrung nichts weiter als eine symptomatische Bedeutung beizumessen; sie kann graduell schwanken und wie jedes andere Symptom gelegentlich fehlen, ohne dass darum der klinische Verlauf oder die pathologischen Organveränderungen von dem üblichen Bilde abweichen. Damit

bestehen die Schridde sche Forderung und Klassifizierung zu Recht, alle diese Erkrankungen nach der Gewebsstruktur zu benennen, also hier von Lymphadenosen zu reden und unter diesen leucaemische, subleucaemische und aleucaemische zu unterscheiden.

Wenn wir nach diesen Ausführungen zur Beantwortung der früher aufgeworfenen Frage kommen: Sind Verlauf und Organbefund des vorliegenden Falles dieser Erkrankung ursprünglich und eigentümlich, oder sind sie hervorgerufen und beeinflusst durch die Arsen- und Röntgenmedikation? so ist dazu folgendes zu sagen: Sicherlich gibt es, wie die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen von acuten aleucaemischen Lymphadenosen zur Genüge zeigen, Fälle, die unbeeinflusst von jeder Therapie unserem Fall im klinischen Bilde im weitgehendsten Masse gleichen, einen lymphadenoid-hyperplastischen Prozess zur Unterlage haben, daneben ein regenerationsunfähiges, aplastisches Mark und im Blutbefund eine hochgradige Leucopenie mit Schwund der Neutrophilen aufweisen. Anderseits sind Fälle bekannt, die unter dem Einfluss von Arsen- und Röntgentherapie einen acuten Verlauf nehmen, unter rapider Verkleinerung der Drüsen, Leucocytensturz, foudroyanten Erscheinungen zum Exitus führen und im Organbefund dieselben lymphadenoiden Organ- und aplastischen Markveränderungen aufweisen, ähnlich denen, die in Tierversuchen gefunden worden sind. Bedenken wir, dass in diesen letzteren Fällen die Änderung im klinischen Verlauf aber durch eine forcierte, oft über Monate hinausgehende Arsen- und Röntgentherapie erzielt wurde und

der Umschwung der Verlaufsweise dieser zuerst chronisch begonnenen Fälle dem gewöhnlichen Verlauf vollkommen unbekannt ist, anderseits, dass unser Fall unter einer kaum begonnenen Arsenmedikation und einer minimalen Röntgenstrahlendosis stand, an sich nach den Erscheinungen bei Beginn schon als acuter sich documentierte und in seinem Verlauf durchaus im Bild der acuten Erkrankung sich bewegte, so erscheint es gezwungen, Verlauf, Organ- und Blutbefund als Effekt therapeutischer Einwirkung anzuerkennen. Es ist jedoch nicht auszuschliessen und soll nicht in Abrede gestellt werden, dass dieses in acute Entwicklung begriffene Bild unter dem therapeutischen Einfluss eine gewisse Steigerung in der Ausprägung der Symptome und Beschleunigung des Verlaufs genommen haben kann, vielleicht dadurch, dass unter dem Reiz des Arsens und der Strahlen die pathologischen Organbildungen in intensivere Aktion traten, in ihrer Tätigkeit sich überstürzten und eine stärkere Allgemeinwirkung entfalteten. Aber es liegen keine Anhaltspunkte vor, die über diese Annahme des graduellen Einflusses hinaus die Erzeugung ganzer Organbefunde wie der Markaplasie als Folge therapeutischer Massnahmen aufzufassen zwingen. Bei der weitgehenden Identität unseres Falles mit den obigen hindert daher nichts für unseren Fall die der leucaemischen Erkrankung zustehende Eigenart in Anspruch zu nehmen. Und dies erscheint um so berechtigter, als es tatsächlich noch einen Fall gibt, der unserem im Organbefund soweit gleicht, als die Drüsen allein den hyperplastischen Process bei Freisein von Milz und Knochenmark auf-

weisen, aber nur chronischen Verlauf zeigt. Dieser von Butterfield beobachtete Fall betraf einen 68jährigen Mann, der unter allgemeiner Schwellung der Drüsen, der Mundspeicheldrüse und eines abdominalen Tumors erkrankte. Es traten Ascites, Oedeme, Diarrhoen auf; Milzvergrösserung und Fieber bestanden nicht. Der Blutbefund war normal. Exitus nach 2 Jahren. Bei der Sektion fand sich allgemeine Drüsenschwellung, der aus Mesenterialdrüsen bestehende abdominale Tumor, eine lymphatische Beteiligung des Darms, der Leber, Lunge und Niere. Histologisch zeigten, von Lymphocytenherden in Leber, Niere, Lunge und Darm abgesehen, nur die Lymphdrüsen den lymphadenoid-hyperplastischen Process, die Milz war vollständig frei, und das Knochenmark bestand aus Fettmark.

Damit wäre der Zweck dieser Arbeit erreicht, als Beitrag zur Kenntnis der wenigen bisher bekannten Beobachtungen über die acute aleucaemische Lymphadenose einen Fall der Öffentlichkeit zu übergeben, der besonderes Interesse erregte wegen der isolierten Beschränkung des Processes auf die Lymphdrüsen bei Freibleiben von Milz, Mark, Darm, Leber, Niere und wegen der Besonderheit der Aplasie des Knochenmarks, und zwar einer hochgradigen des erythropoetischen und einer nahezu absoluten des leucopoetischen Systems. Dieser bisher nicht bekannte Markprozess gab Anlass, die oben erörterten Beziehungen zwischen Leucaemie und aplastischer Anaemie zu erwägen.

Literatur.

1. Ahrens, Über einen Fall von Heilung einer schweren lienalen Leucaemie mit grossem Milztumor durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Woch. 1904.
2. Arneth, Zum Verständnis der Wirkung der Röntgenstrahlen bei der Leucaemie. Berl. klin. Woch. 05. Nr. 38. — Deutsche med. Woch. 05. Nr. 32.
3. Arneth und Leube, Über einen Fall rapid verlaufender schwerer Anaemie mit leucaemischer Beschaffenheit des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 69.
4. Aschoff, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
5. Babonneix et Paisseau, Anémie pernicieuse infantile avec aplastie sanguine, moelle osseuse jaune, lymphocytique, réaction myéloide embryonnaire de la rate et des ganglions lymphatiques. Arch. des maladies du coeur, des vaissaux et du saug, 1910.
6. Barbrock, Über Pseudoleucaemie mit recurrierendem Fieberverlauf. Inaug. Diss. Kiel 1890.
7. Baumgarten, Myelogene Pseudoleucaemie mit Ausgang in allgemeine Osteosclerose. Arbeiten aus dem patholog. Inst. in Tübingen. 1894.
8. Benda, Zur Histologie der pseudoleucaemischen Geschwülste. Verh. der deutsch. patholog. Ges. 1904.
9. — Verh. des XV. Kongresses f. innere Medizin.
10. Benjamin, v. Reuss, Sluka, Schwarz, Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Wien. klin. Woch. 06. Nr. 26.
11. Besançon et Labbé, Traité d'hématologie.
12. Billroth, Chirurg. Pathologie und Therapie 1882. Wien. med. Woch. 1871. Nr. 44.
13. Bloch, Über die Bedeutung der Megaloblasten und Myelocyten. Ziegler's Beiträge Bd. 34.
14. Blumenthal, Über aplastische Anaemie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 90—92.

15. Blumenthal u. Morawitz, Experimentelle Untersuchungen über posthaemorrhagische Anaemien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anaemie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92.
16. Bonfils, Reflexions sur un cas d'hypertrophie ganglion. général. Soc. med. d'observation 1856. — Arch. générales 1856.
17. Bramann, Tumorenbehandlung mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Woch. 1905.
18. Butterfield, Über die ungranulierten Vorstufen der Myelocyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92.
19. — Lymphocytoma, with prominent lesions in the intestinal apparatus and in the salivary glands. The Physician and Surgeon. 1907. Vol. 29.
20. Caussade und Schäffer, Un cas d'anémie aplastique. Soc. méd. hop. 1908.
21. Claus, Über das Maligne Lymphom. Diss. Marburg 1888.
22. Cohnheim, Fall von Pseudoleucaemie. Virch. Arch. Bd. 33. 1865.
23. Cornil, Arch. générales de Médicine 1865.
24. Conti et Rossi, Pseudoleucémie avec formule hématologique de l'anémie aplastique. Congrès italien et méd. int. Milan oct. 1909. — Fol. haem. X.
25. Corslaw und Dumm, Case of aplastic anaemie. Glasg. med. Journ. 1910.
26. Cossy, Gazette hebdomadaire 1861.
27. Dennig, Münch. med. Woch. 1901.
28. v. Domarus, Beitrag zur Frage der medullären Pseudoleucaemie. Münch. med. Woch. 09. Nr. 23.
29. Eberth, Fall von Adenie (Pseudoleucaemie). Virch. Arch. Bd. 49. 1870.
30. Ebstein, Über die acute Leucaemie und Pseudoleucaemie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1889. Bd. 44.
31. — Das chron. Rückfallfieber, eine neue Infektionserkrankung. Berl. klin. Woch. 1887. Nr. 31.
32. Ehrlich-Lazarus-Pinkus, Handbuch der Blutkrankheiten. Nothnagels Sammlung Bd. 8.
33. Ehrlich, Über einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen 1888. Bd. 13.
34. Eichhorst, Handbuch der inneren Krankheiten.
35. Elfer, Röntgenbehandlung der Leucaemie. Fol. haem. Bd. 5. 08.

36. v. Elischer und Engel, Über die Röntgenbehandlung von Blutkrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67.
37. Engel, Über einen Fall von perniciöser Anaemie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40.
38. — Über Röntgenschädigungen in der Medizinischen Radiotherapie. Deutsch. med. Woch. 07. Nr. 1.
39. — Über Röntgenschädigungen mit besonderer Berücksichtigung der inneren Medizin. Ergebn. der inneren Med. u. Kinderh. 1911. Bd. 7.
40. Eppenheim, Akute Leucaemie u Streptococcensepsis. Deutsch med. Woch. 07. Nr. 48.
41. Erb, Septische Erkrankungen und acute Leucaemie. Deutsch med. Woch. 07. Nr. 21.
42. Falkenthal, Pseudoleucaemie. Diss. Halle 1884.
43. Flesch, Zur Frage der Röntgenbehandlung der Leucaemie. Deutsch. med. Woch. 1906. Nr. 16.
44. Garin, Eruption purpurique au cours d'une l'ymphadénie irradié. Soc. des Soc. Méd. de Lyon. 1907.
45. Glaser, Mit recurrierendem Fieber verlaufende multiple Sarcomatose. Allgem. med. Zentralzeitg. 1897.
46. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 3. Aufl.
47. — Maligne Osteomyelitis und sarcomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befunde bei Fällen von perniciöser Anaemie. Virch. Arch. Bd. 76. 1879.
48. Griesinger Berl. klin. Woch. 1866.
49. Hanczel, Zur Diagnose der acuten lymphoiden Leucaemie im Rachen. Wien. med. Woch. 08. Nr. 16.
50. Haret, Les rayons-X et le cancer ulcéré du sein. Journ. de physiothérapie 1905. Nr. 95.
51. — Quelques symptomes d'apparence toxémique préséntés aux cours d'un traitement radiothérapique du cancer du sein. Arch. d'électr. méd. 1905.
52. Has, Hyperplastische Erkrankungen der haematopoetischen Organe. Diss. Würzburg 1889.
53. Hanser, Fall von chronischem Rückfallfieber. Berl. klin. Woch. 1889. Nr. 31.
54. Meyer und Heinecke, Blutbildung bei schweren Anaemien und Leucaemien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88.
55. Helber und Linser, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Wien. med.

Woch. 1905. — Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 83. — Berl. klin. Woch. 1905. — Deutsches med. Woch. 1905.

56. Helly, Primäre Knochenmarksinsufficienz u. Bluterkrankungen. Prag. Med. Woch. 1908.
57. Heinecke, Über die Einwirkung der X-Strahlen auf tierische Organe. Münch. med. Woch. 1803. Nr. 48.
58. — Dgl. Münch. med. Woch. 1904. Nr. 18.
59. — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der X-Strahlen auf das Knochenmark. Zentralblatt für Chirurgie. Bd. 78
60. — Mitteilungen aus den Grenzgebieten. Bd. 14.
61. Herz, Zur Kenntnis der aplastischen Anaemien. Wien. klin. Woch. 08. Nr. 39.
62. — Zur Kenntnis der acuten Leucaemie. Wien. klin. Woch. 1909. Nr. 14.
63. — Die acute Leucaemie. Monographie 1912.
64. Hess, Künstliche Plethora und Herzarbeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95.
65. Hirschfeld, Zur Kenntnis der atypischen myeloiden Leucaemie. Deutsch. med. Woch. 1905. Nr. 32.
66. — Über schwere Anaemie ohne Regeneration des Knochenmarks Berl. klin. Woch. 06. Nr. 18.
67. — Über Pseudoleucaemie und ähnliche Krankheitszustände. Berl. klin. Woch. 08. Nr. 50.
68. — Über einen Fall schwerer haemorrhag. Diathese mit Knochenmarksatrophie. Fol. haem. III. — Fol. haem. Bd. II—III.
69. — Über experimentelle Erzeugung von Knochenmarksatrophie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92.
70. — Referat über Pseudoleucaemie. Sitzungsberichte der Berl. haematolog. Ges. Fol. haem. 1909. Bd. VII.
71. — Pseudoleucaemie. Ergebnisse der internen Medizin und Kinderheilkunde. Bd. VII. 1911.
72. — und Alexander. Berl. klin. Woch. 1902. Nr. 11.
73. — und Wechselbaum, Fall von acuter myeloider macrolymphocytärer Leucaemie mit eigentümlichen Zelleinschlüssen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66.
74. Hitschmann und Lehndorff, Über einen Fall leucaemieartiger Erkrankung mit schwerer megaloblastischer Anaemie und eigentümlichem Exanthem. Zeitschr. f. klin. Med. 1903.
75. Hohenemser, Chron. Rückfallfieber bei multipler Sarcombildung. Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalten Bd. 4.

76. Hodgkin, On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. Chir. Transact. 1832. Vol. 17.
77. Holst, Fol. haem. 1904.
78. v. Jaksch und Kretz, Leucaemie und Röntgenstrahlung. Wien. klin. Woch. 08. Nr. 14.
79. Immermann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 13.
80. Joachim und Kurpjuweit, Behandlung der Leucaemie mit X-Strahlen. Deutsch. med. Woch. Nr. 49.
81. Isaac und Möckel, Kongress für innere Medizin. 1910.
82. Kast, Über Rückfallfieber bei multipler Sarcombildung. Jahrbuch der Hamburger Staatsanstalten. Bd. 4.
83. Kaufmann, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
84. Klieneberger, Acuter Übergang einer chron. myeloiden Leucaemie in eine acute Myeloblastenleucaemie. Deutsch. med. Woch. 09.
85. Körmöczi, Das haematologische Bild der Lymphaemie ohne anatomischen Befund im Anschluss an schwere Anaemie. Deutch. med. Woch. 09. Nr. 15.
86. Kranz, Über Botriocephalusanaemie mit aplast. Knochenmark. Diss. Zürich 06.
87. Kretz, s. v. Jaksch u. Kretz.
88. Kundrat, Über Lymphosarcomatosis. Wien. klin. Woch. 1893.
89. Kurpjuweit, Über letale Anaemien im Greisenalter. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82.
90. Laissle, Über schwere Anaemie mit atypischem und wenig typischem Befund. Deutsch. Arch. Bd. 99.
91. Lanceraux, Anatom. Pathol. II.
92. Langhans, Das maligne Lymphosarcom. Virch. Arch. Bd. 54.
93. Lange und Duker, Fol. haem. Bd. 8, p. 48.
94. Lavenson, The Nature of aplastic Anaemie and its Relation to other Anaemias. Americ. Journ. Med. Science. 1907.
95. — Lymphoide lymphopenische Leucaemie. Univ. of Pennsylv. Med. Bull. Bd. 21. 1908.
96. Lazarus, Multiple Sarcome mit perniciöser Anaemie und gleichzeitiger Leucaemie. Diss. Berlin 1890.
97. Lauber, Wien. klin. Woch. 03. No. 32 u. 35.
98. Lehnhartz, Discussionsbemerkung. Verh. des Kongr. f. innere Med. 1904.
99. Leube, s. Arneth-Leube.

100. Linser, s. Helber und Linser.
101. — Beiträge zur Frage der Hautveränderungen bei Pseudoleucaemie. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 80. 1906.
102. Lipowski, Deutsch. Med. Woch. 1900. S. 340.
103. Litten, Über einen in medulläre Leucaemie übergehenden Fall von perniciöser Anaemie. Berl. klin. Woch. 1877.
104. Löwen, Experim. Untersuch. über das Verhalten röntgenisierter Tiere gegen Infektion. Mitt. aus den Grenzgebieten. 1908.
105. Luce, Über Leucaemie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 77.
106. Luksch und Stefanowicz, Über Anaemie mit fehlender Regeneration im Knochenmark. Fol. haem. 1908.
107. Masing, Zur Leucaemiefrage. Deutsch. Arch. f. klin. Med Bd. 94.
108. Mattirolo, Fol. haem. 1905.
109. v. Mehring, Lehrbuch der inneren Medizin.
110. Menko, Zur Kasuistik der acuten Pseudoleucaemie. Deutsch. med. Woch. 98. Bd. 10.
111. Meyer und Heinecke, Blutbildung bei schweren Anaemien und Leucaemien. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 88.
112. Milchner und Mosse, Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Röntgenstrahlen. Berl. klin. Woch. 1904.
113. Morgagni, citiert nach Birsch-Hirschfeld in Gerhardt's Handbuch der Kinderheilkunde.
114. Morawitz, Atypische schwere Anaemien. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88.
115. — s. Blumenthal und Morawitz.
116. Moritz, O., Über acute Pseudoleucaemie. St Petersburger med. Woch. 1906. Nr. 36.
117. — Zur Frage der acuten Lymphocytenleucaemie und Pseudoleucaemie. Fol. haem. Bd. 4.
118. Mosse, Zur Kenntnis der Pseudoleucaemie und Werlhof'schen Krankheit. Festschrift für Senator. 1904.
119. — Fol. haem. 1905.
120. Mosler, Über Pseudoleucaemie als Vorstadium sehr rasch verlaufender Leucaemie. Virch. Arch. Bd. 114.
121. Naegeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
122. Nothnagel, Über eine eigentümliche perniciöse Knochenerkrankung (Lymphadenia ossium). Festschrift für Virchow. Bd. 2. 1891.
123. Orth, Lehrbuch und Diagnostik der patholog. Anatomie.

124. Osterreich und Strauss, Über Vorkommen und Deutung einiger histolog. Veränderungen am Magendarmkanal bei perniciöser Anaemie. Berl. klin. Woch. 1907.
125. Oswald, Zur Frage der acuten Lymphocytenleucaemie und Pseudoleucaemie. Fol. haem. Bd. 4. 1909.
126. Pappenheim, Über Pseudoleucaemie und verwandte Krankheitsformen. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 71.
127. — Über Lyphaemie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39.
128. — Neuere Streitfragen auf dem Gebiet der Haematologie. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 47.
129. — Fol. haem. Jahrg. 1904—1912.
130. Pel, Zur Symptomatologie der sog. Pseudoleucaemie. Berl. klin. Woch. 1885.
131. Perthes, Versuch über den Einfluss der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsch. med. Woch. 1904.
132. Plehn, Über acute lymphadenoide Leucaemie. Berl. klin. Woch. 1904.
133. Pincus, Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leucaemie und Pseudoleucaemie. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 80.
134. — s. Ehrlich-Lazarus-Pincus.
135. Puritz, Über Sarcome mit sog. chron. Rückfallfieber. Virch. Arch. 126.
136. Quadrone, Klin. und experim. Untersuchungen über die Wirkung der X-Strahlen. Zentralblatt für innere Med. 1905. Nr. 21. 24.
137. Reed, Americ. Journ. of the Med. Sc. 1902.
138. Rilbert, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
139. Ricca-Barberis e M. Fasiani, Su un caso di Leucaemie linfatica acuta atipica. La Riforna medica. 1910.
140. — Fall von schwerer aplastischer Anaemie im Puerperalfieber. La Riforn. med. 1908.
141. Rosenfeld, Fall von Pseudoleucaemie. Diss. Halle 1891.
142. Rosenstein, Zur sog. Pseudoleucaemie. Virch. Arch. Bd. 84.
143. Rubinstein, Über die lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61.
144. Rüdel, Fall von acuter Pseudoleucaemie. Deutsch. med. Woch. 98.
145. Runeberg, Fall von medullärer Pseudoleucaemie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 33.

146. Sabrazès, Episodes pseudo-leucémiques hémorragiques, suraigus et à rechute au cours d'une Lymphadénomatose chronique. Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux 1907. — Arch. méd. exp. 1907.
147. Sahli, Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden.
148. Senator, Über lymphadenoide und aplastische Veränderung des Knochenmarks. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 54.
149. Senn, The therapeutic value of Roentgen-ray in the Areatment of pseudoleucaemia. New York med. Record. 1903.
150. — Case of splenomedullary leucaemia succesfully treated by the use of the Roentgen-ray. New York med. Record 1903.
151. Sluke, Wien. med. Woch. 07. S. 287.
152. Steinhaus und Stordeur, Ziegl. Zentralbl. Bd. 19. — Arch. méd. exp. 1908.
153. Sternberg, Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und haematopoetischen Apparates. Wiesbaden 1905. — Zeitschr. für Heilkunde 1908.
154. Stone, Aplastische Anaemie und ihre Beziehungen zur perniciösen Anaemie. Ohio, Stat. med. Journ. 1907.
155. Strauss und Rohnstein, Blutzusammensetzung bei verschiedenen Anaemien. Berlin 1901.
156. Strümpell, Fall von Anaemia splenica. Arch. f. Heilkunde Bd. 17.
157. — Zur Kenntnis der Anaemia splenica. Arch. f. Heilkunde Bd. 18.
158. — Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie.
159. Studer, Über Pseudoleucaemie. Diss. Zürich 1908.
160. Schaumann, Die perniciöse Anaemie im Lichte der modernen Gifthypothese. Sammlung klin. Vorträge v. Volkmann 1900. Nr. 287.
161. Schieffer, Weitere Beiträge zur Behandlung der Leucaemie mit X-Strahlen. Münch. med. Woch. 1905.
162. Schridde, in Aschoff's Lehrbuch der patholog. Anatomie.
163. Schulz, Klin. u. anatom. Betrachtungen über das Desmoidcarcinom. Arch. f. Heilk. 1874.
164. Schwarz, Demonstration eines Falles von extremer Leucopenie. Mitt. der Ges. f. innere Med. in Wien 1904. — Wien. med. Woch. 04. p. 1432.
165. v. Tabora, Discussionsbemerkung. Verh. der Kongr. f. innere Med. 1904.

166. Trousseau, De l'Adénie 1865. Chirurg. med. 1865. Bd. III. Clinique médicale de l'hôtel de Dieu de Paris III. 1868.
167. Tschistowitsch, Über Pseudoleucaemie mit periodischem Fieber. D. M. W. 07.
168. Türk, Pseudoleucaemie und Lymphomatose. Wien. klin. Woch. 1899. Nr. 40.
169. — Ein System der Lymphomatose. Wien. klin. Woch. 1903. Nr. 35.
170. — Entwicklung einer acuten Lymphomatose im Anschluss an eine mit Arsenbehandlung unterdrückte myeloide Leucaemie. Ges. f. innere Med. und Kinderh. in Wien. Wien. med. Woch. 04.
171. — Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulocytensystems. Wien. med. Woch. 07. Nr. 6.
172. — Vorlesungen über klinische Haematologie.
173. — und Helly, Wien. med. Woch. 07. Vereinsbericht p. 399.
174. Vaquez et Aubertin, L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. Soc. méd. des hôp., 18. III. 1904.
175. Virchow, Virch. Archiv 1845. Bd. 5 und 7.
176. — Medizin. Zeitung des preuss. Vereins 1847.
177. — Die krankhaften Geschwülste Bd. II. 1864.
178. Völkers, Über Sarcom mit recurrierendem Fieberverlauf. Berl. klin. Woch. 1889. Nr. 36.
179. Wagner, Archiv für Heilkunde 1865. 1874.
180. Walz, Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen. Festschrift für Neumann 1899.
181. Waldstein, Virch. Arch. Bd. 91. 1883.
182. Weber, Über die Behandlung schwerer Anaemien mit Menschenbluttransfusion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97. Fall 3 u. 6.
183. Wechselbaum, s. Hirschfeld und Wechselbaum.
184. Westphal, Beitrag zur Kenntnis der Pseudoleucaemie. Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 51.
185. Über einen in acute Leucaemie übergegangenen Fall von Pseudoleucaemie. Diss. Greifswald 1887.
186. Wilken, Beitrag zur Lehre von der sog. Pseudoleucaemie. Diss. Göttingen 1898.
187. Wilkenson, Leprosy in the Philippines with on account of its treatment with the X-rays. Journ. of Americ. Med. Assoc. 1906. Ref. Fortschr. 10.
188. Winiwarter, Malignes Lymphom u. Lymphosarcom. Archiv für klin. Chirurgie. 1875.

189. Wilks, Guys-Hosp. reports 1856. Patholog. Transact. Bd. 13.
190. Wolff, Über atypische lymphatische Leucaemie. Berl. klin. therapeut. Woch. 04. Nr. 25.
191. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45.
192. — Über aplastische lymphatische Leucaemie und Stillstand (Remmission) bei Leucaemie. Berl. klin. Woch. 05.
193. Wunderlich, 2 Fälle von progressiver multipler Lymphdrüsenhypertrophie. Arch. f. Heilk. 1858.
194. — Pseudoleucaemie, Hodgkin's Krankheit oder multiple Lymphadenome ohne Leucaemie. Arch. f. Heilk. Bd. 7. 8.
195. Zamfirescu, Über acute Leucaemie. Romania medicale 1904. Nr. 17.
196. Ziegler, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
197. — Morphologie und Blutbereitung bei perniciöser Anaemie. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 99.
198. — und Jochmann, Zur Kenntnis der acuten Leucaemie. Deutsch. med. Woch. 07. Nr. 19.
199. Zumpe, Arch. f. Heilk. 1876. Bd. 19.
200. Zypkin, Beitrag zur Lehre von der Anaemia splenica. Berl. klin. Woch. 1903. Nr. 42 und 45.

Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. de la Camp für die Überweisung der Arbeit und gütige Übernahme des Referates und Herrn Privatdozent Dr. Samuely für das der Arbeit gezeigte Interesse meinen ergebensten Dank abzustatten, ebenso Herrn Prof. Schridde für die liebenswürdige Überlassung des Sektionsprotokolls und eines Teils der Literatur sowie für die dem Fortgang der Arbeit erwiesenen Anregungen.